Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Direktor: Prof. Dr. Dr. hc. Dr. hc. H. A. Gottron

# Vegetative Umschaltung durch unspezifische Reizkörper

Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe einer Hohen Medizinischen Fakultät der Eberhardt-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von

*Helmut Emrich*
aus
MAINZ

1962

7040

Dekan: Prof. Dr. E. Tonutti

Berichterstatter: Professor Dr. Dr. h. c. Dr. h. c. H. A. Gottron

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Direktor: Prof. Dr. Dr. hc. Dr. hc. H. A. Gottron

# Vegetative Umschaltung durch unspezifische Reizkörper

Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe einer Hohen Medizinischen Fakultät der Eberhardt-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von

*Helmut Emrich*
aus
MAINZ

Vor einigen Jahren nun ist die unspezifische Reizkörpertherapie mehr in den Hintergrund getreten, und zwar besonders der großen Erfolge wegen, die die spezifische Chemotherapie mit den Sulfonamiden und Antibiotica hatte. Heute jedoch mehren sich die Fälle, da die Antibioticatherapie nicht mehr ausreicht, weil einmal viele Bakterienstämme bereits antibioticaresistent gefunden werden, oder Unverträglichkeit ihre Anwendung verhindert oder doch erschwert. Hinzu kommt aber, daß auch die Antibioticatherapie ohne die natürlichen Abwehrkräfte des Organismus nicht auskommen kann, denn diese Präparate wirken vorwiegend bakteriostatisch. Es bedarf dann aber immer noch der bakteriolytischen Wirkung der Serumfaktoren im Blut und der zellulären Abwehr durch Phagozytose, um die Erreger aus dem Organismus zu entfernen. Daher wendet sich heute das Interesse erneut der Umstimmungstherapie zu. PFANNENSTIEL spricht von ihr als „echter Basistherapie", d. h. er will zunächst die natürlichen Abwehrkräfte des Organismus mobilisiert wissen, bevor ein Eingriff von außen durch Antibiotica vorgenommen werden soll. Er empfiehlt auch zur Prophylaxe mehr die Umstimmung heranzuziehen und spricht sich gegen den allgemein gebrauchten „Penicillinschutz" aus. Viele Autoren vertreten die gleiche Meinung und schlagen die Unterstützung der spezifischen – besonders der Antibioticatherapie – durch umstimmende Maßnahmen vor, so etwa GÜNTHER; JORNS; HOFF; WEGMANN; WORMS und andere.

WEICHHARDT war der Meinung, daß das absolute Primat in der Abwehr des Organismus der Zelle zukomme. Auch er kannte zwar Serumfaktoren, bezeichnete aber dennoch die Zelle als das „wichtigste Abwehrelement", und sprach bei der Wirkung unspezifischer Reiztherapie von „Protoplasmaaktivierung".

Man kennt heute eine spezifische und unspezifische zelluläre Abwehr, und ebenso eine spezifische und unspezifische humorale, so weiß man, daß die Serumfaktoren eine sehr wesentliche Rolle bei den Abwehrvorgängen des Organismus spielen. In den Globulinfraktionen sind Stoffe enthalten, die bakterici wirken, und zwar durch Bakteriolyse. Insbesondere ist hier das kürzlich von PILLEMER entdeckte Properdin zu nennen.

Die Pyrogene sind in der Lage, diese Serumfaktoren zur Vermehrung anzuregen. Nach anfänglicher Verminderung wird der Properdinspiegel und der anderer Immunitätsstoffe im Blut erhöht, wie WENDT mit dem Lipopolysaccharid aus Salmonella abortus equi feststellen konnte. Außer dieser Veränderung wird nicht nur die Anzahl und Zusammensetzung der Leukozyten geändert, sondern auch ihre Funktion erhöht. FRITZE und WENDT beobachteten die Steigerung der Phagozytose selbst noch in vitro nach Behandlung mit dem erwähnten Lipopolysaccharid, während BUTTER und THOMAS mit dem gleichen Präparat eine erhöhte Wanderungsgeschwindigkeit der Leukozyten nachwiesen.

Demzufolge ist der Indikationsbereich für die unspezifische Therapie sehr weit (Vgl. HOFF), sie wird in der inneren Medizin und der Psychiatrie, wie auch mit guten Erfolgen in der Dermatologie (JOHNE und SPERR), in der Gynäkologie

(PROBST, SCHUMACHER und GRAF sowie SIMONS) und in vielen anderen Gebieten angewandt. Meist werden Infektionen mit mangelnder Heilungstendenz, chronische Infektionen, aber auch sogenannte endogene Erkrankungen unspezifisch behandelt. Sie können auch zur Suche sogenannter „stummer Herde" dienen, die sich nach Gabe des Reizkörpers durch Schmerzen bemerkbar machen (SCHMIDT). Dazu scheinen die Reizkörper eine tumornekrotisierende Wirkung zu haben (LUDERITZ) und ferner steigern sie das Regenerationsvermögen durchtrennter peripherer Nerven (BAMMER und MARTINI).

Einen wesentlichen Nachteil aber hatte die bisherige umstimmende Therapie: Die Präparate lösten mitunter sehr erhebliche Nebenerscheinungen aus, so etwa allgemeine dumpfe Schmerzen, ganz besonders aber Kopfschmerzen, Übelkeit bis zum Erbrechen, auch traten hin und wieder Hautaffektionen auf. Nach Terpentingaben wurden sehr erhebliche lokale Schmerzen festgestellt. Es entstand stets Fieber. Für LUDERITZ erhebt sich die Frage, ob das Fieber noch als Heilfieber anzusehen sei, oder vielmehr nur eine fest an die vegetative Gesamtumschaltung gekoppelte Begleiterscheinung. WEICHHARDT lehnte das Heilfieber schon 1936 ab, zumal WYRSCH und BRUNS die Temperatur unter der Fieberbehandlung mit Antipyretica senkten, dabei die gleichen zellulären Reaktionen verzeichneten und ohne Fieber den gleichen therapeutischen Erfolg. Sollte die Trennung der toxischen von der pyrogenen Wirkgruppe eines Reizkörpers (LUDERITZ) tatsächlich gelingen, so würde das bedeuten, daß die vegetative Gesamtumschaltung keineswegs nur im Rahmen einer Systemreaktion auftreten kann. Nachdem das bei Verwendung pflanzlicher Präparate aus Echinacea, eventuell in Verbindung mit Thuja, R. Baptisea (Indigo), möglich erschien, wurden neuerdings Fraktionen aus Compositen und Ascomyceten mit arteigenen Polysacchariden, sulfhydrilgruppenreichen Polypeptiden und Nucleoproteiden *) hergestellt und in Tierversuchen mit Kaninchen von KOEPPE, TRUNZLER, DAMM und SEMMLER erprobt. Es kam hier eine Reaktion im Sinne einer vegetativen Gesamtumschaltung zustande. Nachdem DAMM, SEMMLER, BECKER, KOEPPE und TRUNZLER eine ähnliche Wirkung beim Menschen fanden, erschien es angezeigt, diese Stoffe im Rahmen der unspezifischen Reizkörpertherapie auch in der Dermatologie anzuwenden. Das Präparat wurde unter der Versuchsnummer RF 2077 an der Universitäts-Hautklinik Tübingen erprobt. Das Ergebnis der Untersuchung soll nun dargelegt werden.

## Methode

Das Präparat ist insgesamt 20 Personen i. v. injiziert worden. Jede Person wurde wiederholt mit verschieden hohen Dosen behandelt. Es waren ausschließlich Frauen, einmal, um eventuelle hormonelle Faktoren, die eine vegetative Gesamt-

*) Die betreffenden Fraktionen wurden uns von der Firma Dr. Willmar Schwabe unter der Bezeichnung RF 2077 (Resplant) freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

umschaltung nicht unwesentlich beeinflussen können (HOFF; WORATZ und HAASE), möglichst konstant zu halten, aus gleichem Grunde wurden die Frauen kurz vor, während und kurz nach der Menstruation, mit den, in dieser Zeit vorhandenen, labilen vegetativen Verhältnissen (WALLBACH), nicht behandelt. Zum anderen aber reagieren nach WORATZ und HAASE Frauen stärker mit Fieber und Nebenwirkungen als Männer. Gerade diese Tatsache ist für vorliegendes Präparat von besonderer Bedeutung, die Untersuchungen führen zu eindrucksvolleren Ergebnissen, wenn sie an der labileren Menschengruppe durchgeführt worden sind.

Gemessen wurden für die Untersuchung: Die Temperatur, die Pulsfrequenz, der Blutdruck, dazu wurde ein rotes und ein weißes Blutbild ausgezählt. Die Zählung erfolgte in der Zählkammer nach BÜRKER-TÜRK, der Blutausstrich ist nach MAY-GRÜNWALD + GIEMSA gefärbt worden.

Morgens, kurz vor 8 Uhr, wurde nüchtern Blut aus dem Ohrläppchen entnommen. Mit der Entnahme erfolgte immer eine Messung der Pulsfrequenz und des Blutdruckes. Um 8 Uhr wurde dann eine bestimmte Dosis des Präparates i. v. injiziert. Die Messung erfolgte im Abstand von 2 Stunden nüchtern bis 12 Uhr. Danach nahmen die Patienten erstmals Nahrung zu sich, um dann bis 16 Uhr, der Zeit der nächsten Messung, wieder nüchtern zu bleiben. Damit wurde ein relativer Nüchternwert garantiert, da eine Verdauungsreaktion nach 4 Stunden im wesentlichen abgeklungen sein dürfte. Die letzte Bestimmung wurde nach 24 Stunden durchgeführt, also am folgenden Morgen um 8 Uhr, auch dabei waren die Patienten nüchtern. Die Temperatur wurde rektal von Versuchsbeginn, also vor 8 Uhr, stündlich bis 20 Uhr gemessen, desgleichen am folgenden Morgen. Die erste Messung bildete Ausgangs- und Bezugswert für alle folgenden. Es wurden den Patienten steigende Dosen von der Stärke 1/2, 1, 2 und 3 ccm injiziert, dazu kamen noch einige Kontrollversuche mit 0,2 ccm Lipopolysaccharid aus Salmonella abortus equi.

Zur Berechnung der Ergebnisse wurde das arithmetische Mittel gewählt. Von diesem ist die Streuung $\sigma$ berechnet worden. Da in der Literatur meist eine andere Streuungsberechnung zu finden ist, müssen hier die Unterschiede der beiden Rechnungsarten gegeneinander abgewogen werden, um die Berechtigung ihrer Anwendung für diese Untersuchung darzutun. Soll die Streuung bestimmt werden, die einem arithmetischen Mittel zugehört, so gibt es mehrere Wege. Die in der Wissenschaft vielleicht häufigst angewandte Bestimmungsmethode ist die „Standardabweichung", „standard deviation" oder auch „mittlere quadratische Abweichung", meist benannt mit dem Zeichen $\sigma$.

Ihre Formel lautet:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma (x - x_i)^2}{n}}$$

Nach der Definition des arithmetischen Mittels muß die Summe aller Einzelabweichungen vom Mittelwert = 0 sein. Es kommt aber darauf an, sie ihrem

Betrag nach zu erfassen. Daher, und aus einem noch zu erörterendem Grunde, quadriert man alle Einzelabweichungen, bildet ihre Summe und errechnet die mittlere quadratische Abweichung ähnlich wie bei einer Mittelwertsberechnung als Division durch die Anzahl der beteiligten Einzelwerte. Dieses so erhaltene $\sigma^2$ wird dann nach Konvention ratiziert, wodurch man $\sigma$ erhält.

Nach dieser Formel wurden die vorliegenden Ergebnisse berechnet.

In der Literatur wird noch eine andere Formel angegeben:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma (x - x_i)^2}{n - 1}}$$

Ihre Verwendung ist dann angezeigt, wenn von einem kleinen gemessenen Kollektiv auf ein größeres geschlossen werden soll.

Bei der Leukozytenzählung etwa wird ein kleiner aliquoter Teil der Gesamtzahl bestimmt. Dieses kleine gemessene Kollektiv repräsentiert die tatsächlich im $mm^3$ enthaltene große Zahl der Leukozyten. Von der kleinen Zahl wird direkt auf die große geschlossen. Das geschieht unter der Annahme, daß in der Zählkammer die gleiche Verteilung vorliegt wie im $mm^3$. Es stelle die Kammer einen verkleinerten $mm^3$ dar, der den tatsächlichen repräsentiert. Eine solche Annahme aber ist nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit gerechtfertigt. Führt man nun aber einen Freiheitsgrad mehr in die Berechnung ein, eben das $-1$ im Nenner, dann wird die Wahrscheinlichkeit, daß die Annahme den Tatsachen entspricht, so groß, daß sie als ausreichend befunden wird. Dieses $-1$ ist sonach praktisch ein Sicherungswert und ist bei Streuungsberechnungen von solchen Untersuchungen anzuwenden, bei denen ein direkter Schluß von einem gemessenen kleinen auf ein nicht gemessenes großes Kollektiv nötig wird.

Die vorliegende Untersuchung hingegen will die Verhältnisse lediglich in dem gegebenen Kollektiv möglichst genau erfassen. Die gemessene Gruppe repräsentiert hier keine nicht gemessene. Daher empfiehlt sich für die Streuungsberechnung dieser Untersuchung die erstgenannte Formel.

Grundsätzlich muß unterschieden werden zwischen der Streuung, die bedingt ist durch Meßfehler einerseits, andererseits aber, was viel mehr ins Gewicht fällt, durch die immer zu kleine Anzahl der Versuche (eine Tatsache, die weiter unten eingehender abzuhandeln sein wird), und der Streuung, die einem biologischen Geschehen schon immer anhaftet, einer immanenten Streuung, die ein Maß ist für Beständigkeit oder Variabilität eines bestimmten biologischen Prozesses. Dieses letztere gibt $\sigma$ an.

Hat man verschiedene Personen vor sich mit verschiedener Anzahl Leukozyten pro $mm^3$, und will man darüber eine allgemeine Aussage machen, so wird das arithmetische Mittel aus den Leukozytenzahlen gebildet. Dieser Mittelwert trifft, wie alle allgemeinen Aussagen, den Einzelnen selten, er kommt aber allen nahe. Die nun anfallende Streuung ist einfach Ausdruck für die Tatsache, daß nicht

alle Menschen zum gleichen Zeitpunkt gleiche Leukozytenzahlen aufweisen, sondern diese variabel sind. Je größer die Streuung, desto größer die Variabilität, die eine biologische Grundregel ist und durch σ definiert werden kann. σ kann aus eben diesen Gründen mit steigender Anzahl der Einzelwerte nicht wesentlich kleiner werden, wie das bei der noch zu besprechenden μ-Berechnung der Fall ist. Somit ist die Standardabweichung nicht nur der Ausdruck für die Sicherheit oder Unsicherheit der Untersuchung, sondern eine positive Aussage über die Variabilität der untersuchten Fakten. Es kann nicht Aufgabe der Statistik sein, eine Streuung möglichst klein zu halten, sondern sie hat die nun einmal vorhandene Streuung möglichst genau anzugeben. Verständlicherweise legt die Standardabweichung auch einen geringeren Wert auf das arithmetische Mittel und betont mehr die Zone, in der sich ein Geschehen bewegt, was bei biologischen Gegebenheiten angemessener erscheint als die Hervorhebung eines Mittelwertes, wie es bei der μ-Berechnung, der Schwankung um den Mittelwert, geschieht.

Aber nicht nur, um die biologischen Veränderungen zu erfassen, wurde die Standardabweichung bei den vorliegenden Berechnungen gewählt, sondern auch weil sie eine klare Beziehung zur GAUSS'schen Normalverteilung hat, aus der ihre Formel auch abgeleitet werden kann. Zwar gibt es in biologischen Bereichen, stärker noch als auf anderen Gebieten, meist keine Normalverteilung. Um aber überhaupt eine allgemeingültige Aussage machen zu können, wird man sich mit Annäherung begnügen. Unter Voraussetzung einer Normalverteilung also, sind im Bereich von 1 σ etwa 68 % aller zu erwartender Fälle gelegen, innerhalb 2 σ sind aber schon 95 % der Fälle zu suchen. Das versteht sich auch deshalb, weil σ nicht einfach der Mittelwert aller Abweichungen ist, sondern auch zahlenmäßig mehr. Die mittlere Abweichung (zu unterscheiden von der mittleren quadratischen Abweichung) ist der Mittelwert aller Abweichungen. Sie wurde früher häufiger gebraucht, ihre Formel lautet:

$$e = \frac{\Sigma\,(x - x_i)}{n}$$

e ist nicht identisch mit σ, wie hin und wieder angenommen wird, denn obwohl zuerst quadriert und dann wieder ratiziert wird, ist bei der σ-Berechnung der Nenner wohl mitratiziert, vorher jedoch nicht quadriert worden, so daß der Nenner n kleiner, die Zahl daher größer wird. Dazu kommt noch, daß

$$\sqrt{(x - x_i)^2}$$

nicht gleich x – x i ist, sondern nach der Formel:

$$(a - b)^2 = a^2 - 2\,ab + b^2$$

gleich $\sqrt{x^2 \cdot 2\,xx_i + x_i^2}$ ist.

Daraus geht hervor, daß σ immer einen größeren Wert annehmen muß als e.

Wünscht man nun aber lediglich die Sicherheit der Untersuchung festzustellen und die Signifikanz der Werte eliminiert zu errechnen, so kann man mit einigem

Recht auch eine zweite Möglichkeit ausnützen, und die Streuung um den Mittelwert bestimmen. Sie ist in der medizinischen Literatur häufig anzutreffen und beruht auf folgender Überlegung:

Von der statistischen Genauigkeit her gesehen werden immer zu wenig Versuche gemacht, und sollten es noch so viele sein. Jeder neu hinzukommende Wert nämlich verändert den errechneten Mittelwert um einen gewissen, meist geringen Betrag. Er wird aber um so weniger verändert, mit anderen Worten, er ist um so sicherer, je mehr Versuche gemacht sind. Besteht die Untersuchung aus 10 Werten, so hat jeder Wert das Gewicht 1/10, sind es aber 1000 Werte, so sinkt das Gewicht des Einzelnen für das Gesamt auf 1/1000. Zu der Formel für die Standardabweichung wird nur ein Faktor hinzugezogen, der garantiert, daß die Schwankung mit steigender Anzahl der Versuche kleiner wird.

Der mittlere Fehler des Mittelwertes oder die Schwankung um den Mittelwert wird mit $\mu$ bezeichnet oder auch mit fm.

Wenn $X_1\ X_2\ X_3\ \ldots\ X_n$ die verschiedenen Beobachtungswerte des gleichen Faktums X sind, M ihr arithmetisches Mittel und $x_1\ x_2\ x_3\ \ldots\ x_n$ die Einzelfehler zu M, dann ist:

$$M + x = \frac{X_1 + x_1 + X_2 + x_2 + \ldots\ldots + X_n + x_n}{n}$$

Aus dieser Gleichung wird nach einigen Zwischenstufen abgeleitet:

$$n^2 \cdot fm^2 = \sigma_1^2 + \sigma_2^2 + \sigma_3^2 + \ldots\ldots + \sigma_n^2$$

Die gesamte Ableitung und ihre mathematische Begründung ist bei CZUBER und BURKHARDT Art. 84 zu finden. Unter der Bedingung, daß die Einzelbeobachtungswerte alle gleichgenau sind, die Einzelfehler also alle gleich, ist nun:

$$\sigma_1 = \sigma_2 = \sigma_3 \ldots\ldots\ldots = \sigma_n = \sigma$$

Danach ergibt sich aus den beiden letzten Formeln:

$$n \cdot fm^2 = \sigma$$

Durch Umrechnung ist:

$$fm = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Eingesetzt in die Formel:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma\,(x - x_i)^2}{n - 1}}$$

entsteht die Formel für die mittlere Abweichung vom Mittelwert:

$$fm = \sqrt{\frac{\Sigma\,(x - x_i)^2}{n \cdot (n - 1)}}$$

Die Verwendung dieser Formel ist gebunden an die Bedingung, daß alle Einzelwerte gleichgenau sind, d. h. jede Einzelabweichung zahlenmäßig gleich groß ist.

Außerdem ist hierfür ein sicher definiertes Mittel Voraussetzung. Beides ist in biologischen Gegebenheiten meist nicht erfüllt. Deshalb lehnte PUTTER die Verwendung dieser Formel für die statistische Auswertung biologischer Ergebnisse ab. MARTINI dagegen verteidigt die Formel mit der Begründung, es müsse auch in der Biologie eine Möglichkeit geben, die Sicherung einer Versuchsreihe durch eine größere Anzahl von Werten rechnerisch darzustellen. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß wohl auch die mittlere Schwankung des Mittelwertes ein ungefähres Bild der Tatsachen zu geben vermag, zumal die Ergebnisse biologischer Untersuchungen an Exaktheit denen in anderen naturwissenschaftlichen Disziplinen weit unterlegen sind. Nur muß man sich stets darüber im Klaren sein, daß die beiden behandelten Möglichkeiten der Streuungsberechnung völlig verschiedene Aussagen machen und numerisch sehr verschiedene Werte annehmen können.

Zur Kontrolle vorliegender Ergebnisse wurde auch hier die Signifikanzberechnung durchgeführt. Darüberhinaus wurde die mittlere Schwankung des Mittelwertes zum Vergleich mit ähnlichen Untersuchungen errechnet.

Die Ausgangswerte der Untersuchung besitzen naturgemäß eine Streuung. Da es aber hier Aufgabe ist, in erster Linie die Veränderung des weißen Blutbildes zu studieren, so ist die Berechtigung gegeben, die Ausgangswerte zu normieren. Man geht dann unvorbelastet von einer schon gegebenen Streuung in die Untersuchung hinein. Hierfür gibt es einmal die prozentuale Normierung. Nachdem der Ausgangswert = 0 gesetzt ist, wird die Steigerung oder der Abfall der Leukozyten in Prozenten des wahren Ausgangswertes angegeben. Dabei schaltet sich jedoch ein Fehler ein, der bei einer solchen Multiplikationsmethode unvermeidlich ist. Die niederen Ausgangswerte werden relativ zu hoch berechnet und umgekehrt die hohen zu niedrig. Eine Versuchsperson habe 4000 Leukozyten als Ausganswert und steigert die Zahl im Verlaufe des Versuchs um weitere 4000, also auf 8000. Es beträgt die Steigerung dann 100 %. Eine andere Person dagegen hätte 10 000 als Ausgangswert und steigert sie ebenfalls um 4000, also auf 14 000, so ist die Steigerung nur 40 %.

Daher wurde in vorliegender Untersuchung auf anderem Wege normiert, und zwar subtraktiv. Man setzt den Ausgangswert wieder = 0 und gibt lediglich die Differenz der Einzelwerte zu diesem an. Eine Steigerung gegenüber Ausgangswert wird dann einem positiven, ein Abfall einem negativen Wert entsprechen. Wie schon oben erwähnt, wird damit die ursprüngliche Streuung eliminiert. Was in den folgenden Werten an Streuung auftritt, gibt die Variabilität an, die der Reaktion auf das Präparat innewohnt. Am wahren arithmetischen Mittel ($\Sigma\ [x - xi] = 0$) muß die Standardabweichung ihr Minimum haben. Wird nun eine andere Methode der Auswertung gebraucht, und zwar so, daß auch die Mittelwerte sich ändern (z. B. durch diese Art der Normierung), so müßte die Verringerung der Standardabweichung anzeigen, daß der neue Mittelwert und damit der Auswertungsmodus den berechneten Fakten besser angepaßt ist. Das

ist, wie aus den späteren Darlegungen hervorgeht, in der Tat der Fall. Einzuwenden gegen diese Art der Berechnung ist nur das WILDER'sche Ausgangswertgesetz. Es hat jedoch, wie unten noch abgehandelt werden wird, für diese Untersuchung keine Bedeutung.

In der Betrachtung des Differentialblutbildes wurde der Variabilitätskoeffizient errechnet. Er geht von folgender Überlegung aus: Streuungen, die verschiedenen Mittelwerten angehören, sind nicht direkt vergleichbar. Eine Streuung steigt mit dem Betrag des zugehörigen Mittelwertes. Ist der Mittelwert, etwa der Eosinophilen, = 4 und die entsprechende Streuung $\sigma = 3$, so ist das eine verhältnismäßig hohe Streuung. Gehört aber die Streuung $\sigma = 3$ zum Mittelwert 6000, etwa dem der Gesamtleukozyten, dann kann sie fast als nicht vorhanden betrachtet werden. Wenn aber, wie dieses kleine Beispiel zeigt, die Streuung proportional zum Mittelwert ansteigt, so sind zwei Streuungen vergleichbar zu machen, indem sie durch ihre Mittelwerte dividiert werden. Man erhält dann den Variabilitätskoeffizienten, der der Übersichtlichkeit halber noch mit 100 multipliziert wird.

Der Variabilitätskoeffizient ist:

$$V = \frac{\sigma}{M} \cdot 100$$

Er stellt eine dimensionslose Zahl dar, die nur dem Vergleich zweier oder mehrerer Streuungen dient. Er gibt direkt die Variabilität des untersuchten Faktums an.

## Ergebnisse

Kurve I zeigt den Ablauf der Reaktion der Gesamtleukozyten auf 1, 2 und 3 ccm des untersuchten Präparates. In der zugehörigen Tabelle I sind neben den Mittelwerten auch die Streuungen $\sigma$ aufgetragen. In der Tabelle findet sich die Kontrolluntersuchung mit dem Lipopolysaccharid aus Salmonella abortus equi, sowie die Reaktion auf die Dosis 1/2 ccm, die in der Kurve aber wegen der ungenügenden Signifikanz unberücksichtigt blieb. Kurve II gibt die gleiche Reaktion wieder, aber auf den Ausgangswert = 0 normiert, hier ist auch die Reaktion auf die Dosis 1/2 ccm enthalten. Die entsprechende Tabelle II gibt die Mittelwerte mit der zugehörigen Streuung $\sigma$ an. Die Vielfalt der Einzelreaktionen und ihre Variabilität veranschaulicht die Kurvenschar (Kurve III). Die Kolonnendarstellung (Kurve IV) zeigt die maximale Steigerung der Gesamtleukozyten und ihren initialen, sowie Endabfall (unter 0 = Ausgangswert) im Vergleich zur Leukozytensteigerung auf 0,2 ccm Lipopolysaccharid aus Salmonella abortus equi. Es handelt sich um 5 verschiedene Personen, die mit den verschiedenen Dosen (kleine Zahlen unten) des Präparates behandelt worden sind.

Aus Tabelle III ist die schwächer werdende Reaktion ersichtlich, die durch Gewöhnung zustande kommt. Die Wiederholung der gleichen Dosis ließ die maximale Steigerung der Leukozytenzahl zurückgehen. Tabelle IV veranschaulicht den

initialen Leukozytenabfall für die verschiedenen Dosen. Die Zahlen bedeuten Prozente aller mit der angegebenen Dosis untersuchten Patienten. Die zweite Reihe zeigt die durchschnittliche Stärke des Abfalls pro Person, bei der die initiale Leukopenie auftrat.

Die Kurven V a und b lassen die prozentuale Veränderung des Differentialblutbildes erkennen. V a zeigt die Veränderungen für die Dosen 1/2 und 1 ccm, V b für 2 und 3 ccm. Dazu gehören die Tabellen V a, b, c, d und e. V e ist die Kontrolluntersuchung mit dem erwähnten Lipopolysaccharid. Kurve VI gibt den Verlauf der Lymphozyten, Monozyten und Eosinophilen ihrem absoluten Betrag nach wieder (also nicht in den üblichen Prozentzahlen!). Es sind Mittelwerte aus der gesamten Untersuchung. In Kurve VII wurden die Monozyten in ihrem Verlauf verfolgt. Es handelt sich ebenfalls um die absoluten Werte. Sie sind aufgetragen für die Dosen 1/2, 1, 2 und 3 ccm des untersuchten Präparates und für 0,2 ccm Lipopolysaccharid aus Salmonella abortus equi.

Kurve VIII gibt den Verlauf der Temperatur, des Blutdrucks und der Pulsfrequenz an, und zwar als Mittelwerte der ganzen Untersuchung.

## Diskussion der Ergebnisse

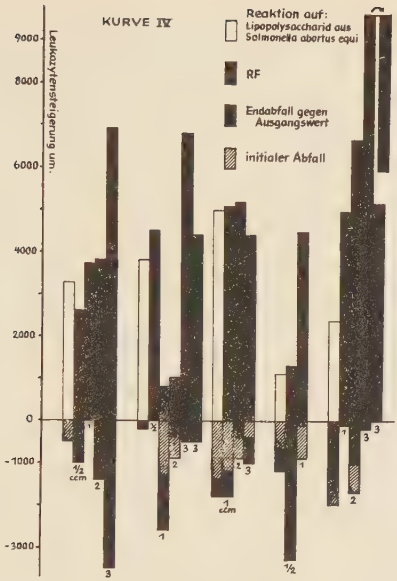
Die augenfälligste und zugleich einzige wirklich eindeutige Reaktion ist die des weißen Blutbildes. Tabelle I gibt an die arithmetischen Mittel der absoluten

TABELLE I

**Mittelwerte der Leukozytenveränderung**

| Präparat | Dosis ccm | Stunden nach Injektion | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | M 0 | σ | M 2 | σ | M 4 | σ | M 8 | σ | M 24 | σ |
| RF 2077 | 0,5 | 9650 | 3099 | 11780 | 2409 | 11140 | 2310 | 11360 | 2421 | 8740 | 1788 |
| RF 2077 | 1 | 7875 | 2725 | 8115 | 2735 | 10955 | 3543 | 8450 | 2865 | 7390 | 2664 |
| RF 2077 | 2 | 7487 | 1212 | 7781 | 1795 | 12600 | 3923 | 8788 | 2574 | 6781 | 1457 |
| RF 2077 | 3 | 7600 | 2291 | 9700 | 3721 | 13483 | 2836 | 9067 | 1099 | 6683 | 1522 |
| Lipopolys. | 0,2 | 7920 | 870 | 7300 | 865 | 10380 | 519 | 9320 | 2429 | 7800 | 1590 |

Leukozytenzahlen bei den verschiedenen Dosen vorliegenden Präparates. Man ersieht ein schwaches Ansteigen der Leukozyten nach 2 Stunden. Hier überwiegt der Anstieg in etwa 60 % den initialen Abfall, der in 40 % der Fälle beobachtet wurde. Über die initiale Phase soll weiter unten gehandelt werden. Zur Kontrolle und zum Vergleich sind noch einige Versuche mit 0,2 ccm Lipopolysaccharid aus Salmonella abortus equi durchgeführt worden. Ihre Ergebnisse sind in der Tabelle enthalten. Ferner liegt eine Vergleichsdarstellung in Kolonnen vor (Kurve IV), aus




der scheint hervorzugehen, daß die Wirkung eines ccm RF auf die Leukozytensteigerung etwa der von 0,2 ccm Lipopolysaccharid entspricht. Die Dosis ½ ccm fällt aus dem Gesamtrahmen heraus. Hier ist ein Höchstwert bereits nach 2 Stunden erreicht, der auch verhältnismäßig langsam abfällt. Es gibt diese Dosis überhaupt eine atypische Reaktion, denn einmal sind wenig Fälle mit ½ ccm untersucht, zum anderen nur Personen mit schwächlichem Allgemeinzustand, von den Versuchen her gesehen also eine negative Auslese; außerdem sind darin Patienten enthalten, die sehr unterschiedliche Ausgangswerte haben, was wiederum mit dem Allgemeinzustand zusammenhängen mag. Die Variationsweite ist trotz der geringen Anzahl 8 400. Bei den folgenden Werten vergrößert sie sich sogar noch. Aus ihrer statistischen Auswertung können daher keine schwerwiegenden Schlüsse gezogen werden, denn auch die Signifikanzberechnung ergab keine eindeutige Signifikanz. Daher sei besonders darauf hingewiesen, daß dem Ergebnis mit der Dosis ½ ccm eine geringere Bedeutung zukommt.

Mit höheren Dosen ergaben die Mittelwertskurven einen maximalen Anstieg nach 4 Stunden. Dieses Ergebnis entspricht den Beobachtungen von KOEPPE, TRUNZLER, DAMM und SEMMLER in ihren Tierversuchen, obwohl die Arbeiten nicht unbedingt vergleichbar sind, weil, abgesehen von der unterschiedlichen Natur der Tiere und der menschlichen Versuchspersonen, in erwähnter Untersuchung eine Reizbatterie von täglich einem neuen Reiz verabfolgt wurde, während die vorliegenden Versuche sich auf einen Einzelreiz beschränken, wobei nach 8 Stunden die Reaktion weitgehend abgeklungen war. Die Endwerte (24 Stunden nach Injektion) liegen alle unter dem Ausgangswert. Diese letztere Beobachtung deckt sich

mit Beobachtungen von HOFF nach Luftfüllung der Ventrikel oder Injektion von Pyrogenen, sowie mit denen von SIEDEK und HÄUSLER. Die Ergebnisse von THEDERING und BÖWING dagegen zeigen durchweg höhere Endwerte. Es ist aber hier wohl die Gesamtreaktion noch nicht abgeklungen. Die Ergebnisse der letztgenannten Untersucher weisen auch sonst erhebliche Verschiedenheiten zu den vorliegenden Versuchen auf, was schon durch die verschiedenartige Natur der zu den Untersuchungen verwandten Pyrogene bedingt ist. So erhielten THEDERING und BÖWING mit „Leukerethin" eine wesentlich stärkere Reaktion, die auch von längerer Dauer war. Sie betrug 72 Stunden, während die vorliegende nach 8 Stunden bereits so gut wie abgeklungen war. Die ablaufenden Phasen sind gleichgeblieben, auch hier konnte ein initialer Abfall beobachtet werden, gefolgt von einem steilen Anstieg der Leukozyten, dem sich dann ein neuerlicher Abfall anschloß. Es ist die Reaktion bei vorliegender Untersuchung lediglich gegenüber der THEDERINGs und BÖWINGs stark beschleunigt.

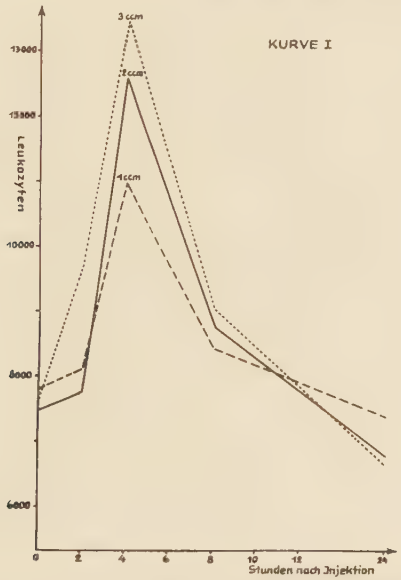
Auch die Untersucher, die das Lipopolysaccharid aus Salmonella abortus equi verwendeten, verzeichnen eine etwas langsamer ablaufende Reaktion. Die Reaktionsstärke ist bei den jetzigen Versuchen vielleicht dadurch beinträchtigt, daß vorwiegend Personen mittleren Alters untersucht worden sind. Nach BERG, BRICHZY, BRAUNHOFER und SCHRICKER sowie HOFF reagieren diese schwächer mit Leukozytose als jugendliche oder alte Personen. Zudem wurde das Präparat morgens verabreicht, was ebenfalls eine schwächere Reaktion bedingt (HOFF).

Die ganze Untersuchung steht unter Minimumsbedingungen, das könnte wohl auch zum Teil die Tatsache erklären, daß DAMM, SEMMLER, BECKER, KOEPPE und TRUNZLER bei ihrer Untersuchung mit dem gleichen Präparat ebenfalls am Menschen wesentlich stärkere Reizantworten erhielten. Bei einem Ausgangswert von 5000 bis 7000 Zellen verzeichneten sie nach der Injektion des Reizkörpers 17 000 bis 25 000 Leukozyten, wogegen in vorliegender Arbeit bei etwa gleichen Ausgangswerten nur etwa 11 000 bis 22 000 Leukozyten in einem Falle erreicht wurden.

Tabelle I gibt neben den Mittelwerten die zugehörigen Streuungen an. Da sie auf den ersten Blick sehr hoch erscheinen, sei an das im Abschnitt Methode Gesagte erinnert, es handelt sich hier um die Standardabweichung $\sigma$. Zur Kontrolle der vorliegenden Ergebnisse wurde aber auch die Signifikanzberechnung durchgeführt. Dabei ergab sich keine 3-fache Sicherung bei der Dosis ½ ccm, wie schon erwähnt, und ebensowenig bei den Werten 2 Stunden nach Injektion. 3 fm bedeutet Sicherung der Ergebnisse, denn außerhalb 3 fm liegen nur noch 0,3 % aller Fälle (CZUBER und BURKHARDT Art. 124). Die ungenügende Signifikanz der vorliegenden Werte 2 Stunden nach der Injektion ist darauf zurückzuführen, daß hier 60 % einen Anstieg verzeichnen, dem in 40 % ein Abfall gegenübersteht. Der Mittelwert aus dieser Gegenbewegung kann daher zum Ausgangswert keine Signifikanz aufweisen. Die mittlere Schwankung des Mittelwertes wurde

zum Vergleich mit ähnlichen Untersuchungen berechnet. Da nur bei sehr wenigen derartiger Arbeiten eine Streuung angegeben ist, wurde der Vergleich mit den Untersuchungen von THEDERING und BÖWING angestellt. Bei den Ausgangswerten ergab sich eine gute Übereinstimmung, während die folgenden Werte von THEDERING und BÖWING eine wesentlich höhere mittlere Schwankung des Mittelwertes erkennen lassen. Es ist das aber zu erwarten, denn die genannten Autoren erreichten in ihren Arbeiten erheblich höhere Mittelwerte. Im Ganzen gesehen dürften sich die Schwankungen in beiden Untersuchungen etwa entsprechen.

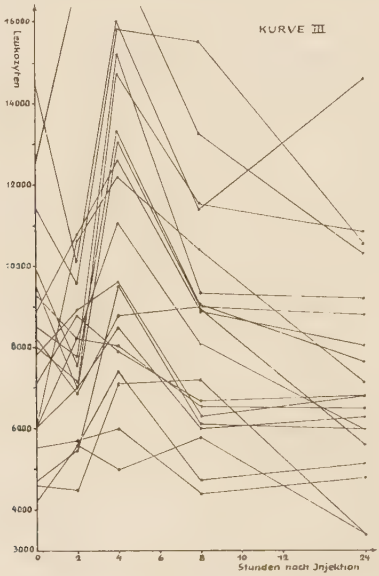
Um den Ablauf der Reaktion zu veranschaulichen, sind die Mittelwerte bei den verschiedenen Dosen des Präparates kurvenmäßig festgehalten. Kurve I zeigt ihren




Ablauf bei den Dosen 1, 2 und 3 ccm. Zur besseren Übersicht und wegen ihres atypischen Verhaltens und der schlechten Signifikanz wurde auf die von ½ ccm verzichtet. Ihr Verlauf ist aber in der folgenden Kurvenzusammenstellung enthalten. Es ist klar ersichtlich, daß die Veränderung der Leukozytenwerte wesentlich über die von GÖBEL und FISCHER angegebene normale Tagesschwankung von 1 900 Zellen pro mm³ hinausgeht. Die Beachtung dieser normalen Grundschwankung des Leukozytengehaltes und der alimentären Leukozytose erscheint im Hinblick auf andere Untersuchungen mit z. T. wesentlich stärkeren Reaktionen wichtig. Beachtlich ist das Verhalten der Endwerte in vielen der Kurven. Je höher die Spitzenwerte waren, desto niedriger liegen die Werte nach Abklingen der Reaktion. Erwartungsgemäß sind die kleinen Unterschiede nicht signifikant, aber

sie zeigen immerhin eine Tendenz: Je stärker die Reaktion, um so stärker auch die folgende Gegenreaktion, bis das individuelle Normniveau wieder ausgependelt ist. Vermutlich wird das Gleichgewicht nach einiger Zeit in sinusoiden Schwingungen wieder erreicht.

Um einen Eindruck zu vermitteln von der Stärke der Variabilität innerhalb des untersuchten Geschehens ist eine Kurvenschar angegeben und zwar von den Versuchen mit 1 ccm des Präparates.




Bei mehrfacher Gabe der gleichen Dosis scheint eine Gewöhnung aufzutreten, wie aus Tabelle III hervorgeht. Die Reaktion wird schwächer, wie das auch bei

TABELLE III

**Abfall der Leukozytenreaktion durch Gewöhnung**

| Versuche | Person 1 | Person 2 | Person 3 | Person 4 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 12100 | 13400 | 6800 | 2800 |
| 2 | 9700 | 5200 | 4400 | 1400 |
| 3 | 8200 | | | |
| 4 | 8900 | | | |

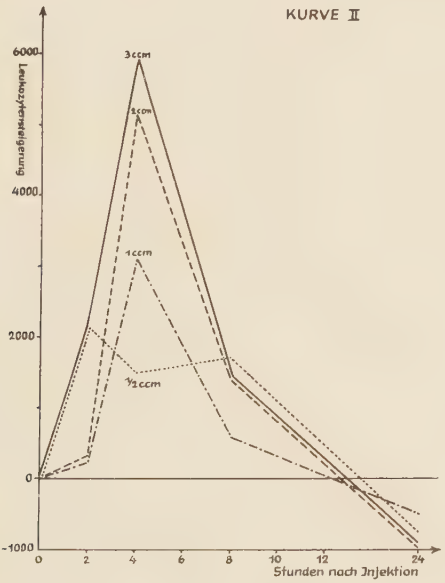
Maximale Steigerung der Leukozytenzahl

anderen Pyrogenen beobachtet werden konnte. Kurve II, die Leukozytensteigerung, zeigt den Verlauf der Reaktion für ½, 1, 2 und 3 ccm. Es ist hier, wie im Abschnitt Methode beschrieben, jeder Ausgangswert = 0 gesetzt worden und die Steigerung bzw. der Abfall der Leukozytenwerte als Differenz zum Ausgangswert angegeben. Tabelle II enthält dazu die Mittelwerte und deren Streuungen σ.

TABELLE II

**Mittlere Differenzen - Leukozytensteigerung**

| Präparat | Dosis ccm | Stunden nach Injektion | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | M 0 | σ | M 2 | σ | M 4 | σ | M 8 | σ | M 24 | σ |
| RF 2077 | 0,5 | 0 | 0 | 2140 | 1641 | 1500 | 1161 | 1720 | 1251 | -750 | 1206 |
| RF 2077 | 1 | 0 | 0 | 240 | 2190 | 3080 | 2131 | 575 | 1626 | -485 | 1668 |
| RF 2077 | 2 | 0 | 0 | 294 | 1308 | 5113 | 3471 | 1400 | 1946 | -962 | 1223 |
| RF 2077 | 3 | 0 | 0 | 2100 | 2426 | 5883 | 3765 | 1467 | 1910 | -917 | 1528 |




Vergleicht man sie mit Tabelle I, so ersieht man, daß durch diese Subtraktionsmethode die Streuung kleiner geworden ist. Aus oben dargelegten Gründen scheint die Methode den untersuchten Fakten besser angepaßt. Einzuwenden ist dagegen das WILDER'sche Ausgangswertgesetz. Um die Wirksamkeit dieses Gesetzes in vorliegender Untersuchung festzustellen, wurden Gruppen gebildet nach ihrem Ausgangswert. Die Ergebnisse waren völlig regellos. Selbst bei prozentualer

Auswertung, die aus den Gründen, die bei Besprechung der prozentualen Auswertungsmethode erörtert wurden, dem WILDER'schen Gesetz sehr entgegenkommt, konnte keine Wirksamkeit des Gesetzes nachgewiesen werden. Es wurde daher nicht berücksichtigt. THEDERING und BÖWING konnten ebenfalls keine Einwirkung des Gesetzes finden, HUNGERLAND und WALTER sehen es sogar als ein statistisches Scheinergebnis an, während HOFF, sowie KARK und KÜCHMEISTER das WILDER'sche Gesetz bestätigen. Eine neuerliche Stütze erhält es auch durch die Arbeiten von KLEINSORGE und BOLLAND, die durch Affektsuggestionen in Hypnose eine Leukozytenbewegung auslösten. Waren die Leukozytenausgangswerte unter 7 – 8 000, so stiegen sie im Verlauf des Versuchs, lagen sie darüber, so fielen sie ab.

Die Veränderungen der Leukozytenzahlen, nach dieser Methode bestimmt, hielten, wie die absoluten Werte der Leukozyten, der Signifikanzbestimmung stand.

Zusammenfassend ist über die zahlenmäßige Veränderung der Leukozyten zu sagen: 2 Stunden nach Injektion wird ein Anstieg in 60 %, ein Abfall in 40 % beobachtet. Der Höchstwert wird nach 4 Stunden erreicht, nach 8 Stunden ist die Reaktion schon fast wieder in die Höhe des Ausgangswertes gesunken. Nach 24 Stunden ist der Ausgangspunkt unterschritten. Dabei macht sich eine Tendenz bemerkbar, je stärker die Reaktion, desto stärker auch die Gegenreaktion. Die Höhe des Anstiegs geht der Dosisstärke im Mittel proportional, wenn auch mitunter Abweichungen zu verzeichnen sind.

In vorliegender Untersuchung wurde ein initialer Leukozytenabfall insgesamt in 40,4 % aller Fälle beobachtet. Dabei ist nicht zu entscheiden, ob dieser Abfall bei den restlichen 59,6 % nicht ebenfalls vorhanden, wie SIEDEK und HÄUSLER meinen, und zur Zeit der Blutentnahme, 2 Stunden nach Injektion, schon wieder verschwunden war. Die Dosis ½ ccm verzeichnet keinen initialen Abfall. Das würde für die Wirksamkeit des ARNDT-SCHULZE'schen Gesetzes sprechen und für die Dosisabhängigkeit, die HOFF, KEIDERLING und SCHMIDT, sowie KÖNIG und DRISCHEL verfechten. Dennoch scheint die Dosis, wenn auch ein wesentlicher, so doch nicht der einzige Faktor für die initiale Leukopenie zu sein. Dazu wurde in Tabelle IV für die verschiedenen Dosen der initiale Abfall

TABELLE IV

**Initiale Leukopnie**

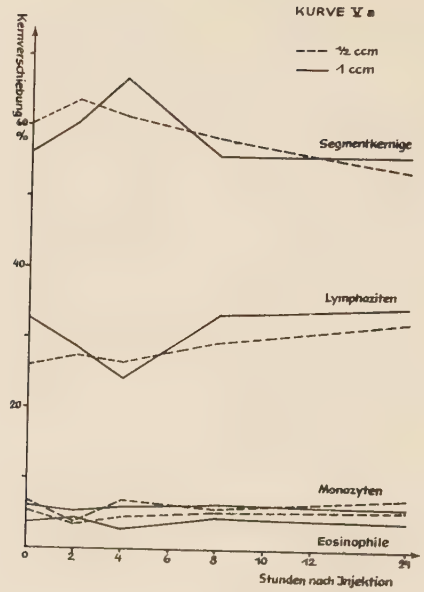
| Präparat | Dosis | Aufgetreten % | Mittel der Leukovermind. pro Person |
|---|---|---|---|
| RF 2077 | 0,5 | 0 | 0 |
| RF 2077 | 1 | 45 | 1700 |
| RF 2077 | 2 | 43,75 | 971 |
| RF 2077 | 3 | 40 | 300 |

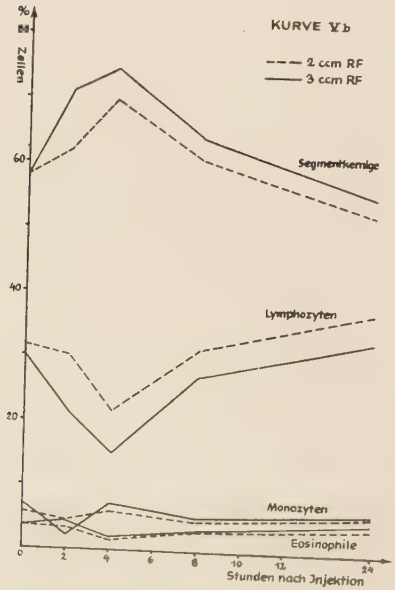
in Prozenten angegeben, daneben die durchschnittliche Stärke des Abfalls (Einheit Zellen) und zwar berechnet aus den Personen, die die initiale Leukopenie hatten. Ein Blick auf die Tabelle zeigt, daß der prozentuale Anteil der Dosen 1 – 3 ccm am Auftreten der initialen Leukopenie ziemlich gleich ist. Die Stärke der Leukopenie hat ebenfalls keine Regel im Sinne der Dosisabhängigkeit, ja sie nimmt mit steigender Dosis sogar ab. Nach dem ARNDT-SCHULZE'schen Gesetz aber müßte die Stärke und der prozentuale Anteil an der Leukopenie mit steigender Dosis zunehmen. Es spielen, neben der Dosis, sicher auch noch andere Faktoren in die Reaktion hinein, die augenblickliche Antwortbereitschaft, die Krankheitslage, allgemein: die Disposition ist beim Ablauf der Reaktion wohl ein wesentlicher Faktor. Stark in diese Richtung deuten auch die, allerdings wenigen, Versuchspersonen, die mit der gleichen Dosis mehrmals behandelt worden sind. Bei ein und derselben Person tritt der Abfall einmal auf, das folgende Mal nicht, um dann beim dritten Mal wieder zu erscheinen. Die Dispositionsabhängigkeit betonen auch WEICHHARDT sowie BÖCK, FANTA und SIEDEK.

Über die Ursachen der initialen Leukopenie sind die Meinungen geteilt. Kein Zweifel besteht wohl an der Feststellung WALLBACHs, WEICHHARDTs und anderer, daß die Leukopenie im wesentlichen durch den Abfall der Neutrophilen zustande kommt, doch über den Verbleib der Leukozyten gehen die Meinungen auseinander. LÖWIT und WALLBACH sind der Ansicht, durch primäre Zerstörung der Leukozyten würden endogene Wirkstoffe frei, die Ursache der folgenden Leukozytose sind. Der Zelltod ist die Ursache der Zellvermehrung (WALLBACH) und die Leukopenie ist Voraussetzung für die Leukozytose (LÖWIT).

Dagegen betonen BÜNGELER, GOLDSCHEIDER und JAKOB und ebenso ZUNTZ und VOGEL die reine Verteilungsleukopenie. In neuerer Zeit haben sich FRITZE und REMY dieser letzteren Meinung angeschlossen. FRITZE nimmt ein endogenes Aktivatorsystem an, das verantwortlich ist für Fieber, Phagozytosesteigerung, Leukozytose und initiale Leukopenie. Es wird durch den äußeren Reiz nur angefacht. Nach BEER gibt die Leber ein endogenes Leukopoetin ab, das für die Reaktion verantwortlich ist. Der Reiz dazu läuft über das Zentralnervensystem und den N. splanchnicus.

Veränderungen charakteristischer Art zeigt auch das Differentialblutbild. Die prozentualen Anteile der verschiedenen Blutzellen an der Leukozytenbewegung gibt Tabelle V wieder. Hier sind die Werte jeweils für die angewandten Dosen enthalten, dazu die Streuung σ. Die Signifikanzberechnung (3 fm) ergab nur Signifikanz für die Veränderungen der neutrophilen Granulozyten und der Lymphozyten sowie für die Monozyten bei Dosen von 3 ccm. Alle übrigen Zellverschiebungen sind demnach nur als Tendenz in der angegebenen Richtung zu bewerten. Wieder atypisch und teilweise nicht signifikant verhalten sich die Ergebnisse des Versuchs mit der Dosis ½ ccm. Den stärksten Anstieg verzeichnen die neutrophilen Granulozyten. Sie steigen, wie aus der Kurve hervorgeht,


KURVE V a
½ ccm
1 ccm
Kernverschiebung
%
60
40
20
Segmentkernige
Lymphozyten
Monozyten
Eosinophile
0
2
4
6
8
10
12
24
Stunden nach Injektion


%
Zellen
KURVE V b
2 ccm RF
3 ccm RF
60
40
20
Segmentkernige
Lymphozyten
Monozyten
Eosinophile
0
2
4
6
8
10
12
24
Stunden nach Injektion

sofort an bis zu ihrem Höchstwert 4 Stunden nach Injektion, um dann, ganz ähnlich wie die Gesamtleukozyten, abzufallen, bis sie 24 Stunden nach der Injektion ihren Ausgangswert unterschritten haben. Sie sind der Hauptträger der Leukozytose. Fast reziprok dazu verhalten sich die Lymphozyten. Sie fallen (prozentual) sofort ab, erreichen ihren Tiefstwert beim Leukozyten- (und Neutrophilen-) Hochpunkt, 4 Stunden nach Einspritzung, steigen dann wieder und überschreiten am Ende ihren Ausgangswert. Sie beschreiben genau die Gegenbewegung zu den Neutrophilen, was am besten bei den Dosen 2 und 3 ccm (Kurve V b) zum Ausdruck kommt. Die Reaktionsstärke geht hier wieder der Reizstärke, also der Höhe der Dosis, proportional.

TABELLE V

**Schwankung des Differenzialblutbildes in %**

a) 0,5 ccm RF 2077

| Zellen | M 0 | σ | M 2 | σ | M 4 | σ | M 8 | σ | M 24 | σ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Segm. | 60,2 | 7,026 | 63,4 | 6,119 | 61,2 | 11,24 | 58 | 15,70 | 53,4 | 12,18 |
| Lymph. | 26 | 4,243 | 27,6 | 7,142 | 26,4 | 7,552 | 29,2 | 8,863 | 32 | 9,230 |
| Mono. | 6,8 | 3,187 | 4 | 2,00 | 6,8 | 3,429 | 5,8 | 4,261 | 7,2 | 1,470 |
| Eosin. | 5,6 | 3,725 | 3,8 | 2,561 | 4,8 | 3,487 | 5,4 | 3,878 | 5,8 | 4,400 |
| Baso. | 1,4 | 1,02 | 1,2 | 1,260 | 0,8 | 0,98 | 1,6 | 1,02 | 1 | 1,09 |

b) 1 ccm RF 2077

| Zellen | M 0 | σ | M 2 | σ | M 4 | σ | M 8 | σ | M 24 | σ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Segm. | 56,15 | 10,97 | 60,45 | 8,552 | 66,75 | 9,445 | 55,7 | 11,55 | 55,6 | 10,68 |
| Lymph. | 32,8 | 12,00 | 28,7 | 8,258 | 24,25 | 8,097 | 33,1 | 10,60 | 34,05 | 10,90 |
| Mono. | 6,1 | 2,605 | 5,35 | 2,708 | 6,05 | 2,598 | 6,4 | 2,818 | 6,05 | 3,240 |
| Eosin. | 3,7 | 3,018 | 4,55 | 3,703 | 2,75 | 3,259 | 4,4 | 3,412 | 3,8 | 3,187 |
| Baso. | 0,8 | 0,872 | 0,8 | 1,077 | 0,2 | 0,40 | 0,6 | 0,735 | 1 | 1,304 |

c) 2 ccm RF 2077

| Zellen | M 0 | σ | M 2 | σ | M 4 | σ | M 8 | σ | M 24 | σ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Segm. | 57,94 | 11,15 | 61,81 | 13,75 | 69,5 | 9,467 | 60,38 | 12,68 | 52,06 | 13,00 |
| Lymph. | 31,81 | 9,733 | 30,06 | 13,01 | 22,25 | 8,707 | 31,25 | 11,32 | 37,13 | 10,71 |
| Mono. | 5,75 | 2,462 | 4,5 | 3,062 | 6 | 2,795 | 4,75 | 2,194 | 6,06 | 3,152 |
| Eosin. | 3,73 | 2,498 | 3,44 | 2,691 | 1,73 | 1,693 | 3,31 | 3,228 | 4,31 | 3,404 |
| Baso. | 0,81 | 0,93 | 0,44 | 0,843 | 0,73 | 1,056 | 0,25 | 0,561 | 0,44 | 0,705 |

d) 3 ccm RF 2077

| Zellen | M 0 | σ | M 2 | σ | M 4 | σ | M 8 | σ | M 24 | σ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Segm. | 57,83 | 6,309 | 70,83 | 11,81 | 74,17 | 7,034 | 63,83 | 6,396 | 54,83 | 9,370 |
| Lymph. | 30 | 9,487 | 21,33 | 10,23 | 15 | 6,709 | 27 | 6,298 | 32,67 | 9,672 |
| Mono. | 6,83 | 2,734 | 2,33 | 1,70 | 7,17 | 2,035 | 5,17 | 1,772 | 6,33 | 2,496 |
| Eosin. | 3,83 | 1,772 | 4,67 | 2,134 | 2,67 | 1,247 | 3,33 | 1,599 | 5 | 1,414 |
| Baso. | 1,5 | 1,258 | 0,83 | 0,897 | 1 | 0,816 | 0,67 | 0,472 | 1,17 | 0,898 |

e) 0,2 ccm Lipopolysaccharid

| Zellen | M 0 | M 2 | M 4 | M 8 | M 24 |
|---|---|---|---|---|---|
| Segm. | 56,6 | 66,6 | 84 | 72,8 | 55,8 |
| Lymph. | 30,2 | 23 | 11,8 | 18,6 | 29 |
| Mono. | 6,4 | 1,6 | 2,4 | 5,4 | 9,4 |
| Eosin. | 5,8 | 7,8 | 1,4 | 3 | 5,2 |
| Baso. | 1 | 1 | 0,4 | 0,2 | 0,6 |

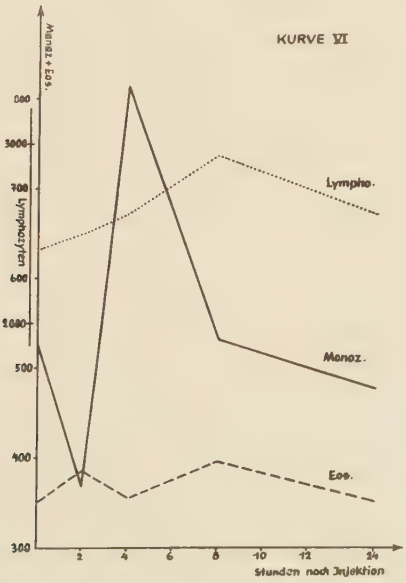
Nebenbei läßt sich eine interessante Feststellung machen. Die Streuungen σ der Lymphozyten und der Neutrophilen weisen charakteristische Unterschiede auf. Zieht man den Variabilitätskoeffizienten heran, so beträgt der für die Lymphozyten der ganzen Untersuchung 33,98, der der neutrophilen Granulozyten dagegen nur 18,76. Sie verhalten sich sonach etwa wie 2 : 1. Die Lymphozyten streuen doppelt so stark wie die Neutrophilen. Dieses Verhältnis ist ungefähr schon bei den Ausgangswerten gegeben, obwohl es sich während des Versuches noch etwas zugunsten der größeren Variabilität der Lymphozyten intensiviert. In den einzelnen Stadien der Leukozytenreaktion sind keine charakteristischen Veränderungen der Variabilitätskoeffizienten zu beobachten. Wo die Ursachen für die größere Stabilität der neutrophilen Granulozyten gegenüber den Lymphozyten zu suchen sind, muß noch geklärt werden.

Die Kurven des prozentualen Differentialblutbildes zeigen keine auffallende Regelhaftigkeit der Monozyten und der Eosinophilen, ihre Veränderungen sind auch nicht signifikant. Die Streuungen sind, wie aus Tabelle V hervorgeht, sehr hoch. Bei den Basophilen übersteigen sie sogar häufig den Mittelwert. In Anbetracht der kleinen Zahlen ist das auch wohl verständlich. Hängt es bei den Basophilen doch oft nur vom Zufall ab, ob unter 100 Zellen einer oder zwei Basophile gezählt werden oder keiner. Hier ist die sehr hohe Streuung mit Ausdruck auch für diese Tatsache.

Auffallend ist das weitgehende Fehlen sogenannter Reizformen. Sogar die Stabkernigen waren in so geringer Anzahl vertreten, daß es sich nicht lohnte, für sie eine eigene Rubrik zu eröffnen. Sie wurden daher den Segmentkernigen zugezählt. Hierin tut sich ein deutlicher Unterschied kund gegenüber früheren ähnlichen Untersuchungen. WEICHHARDT fand bei seinen Reizkörperversuchen mit Eiweißspaltprodukten viele Jugendformen und Vorstadien, HOFF konnte mit verschiedenen Reizkörpern unreife Zellformen im Blut nachweisen und bei THEDERING und BÖWING erreichten die jugendlichen und stabkernigen Neutrophilen sogar 40 %.

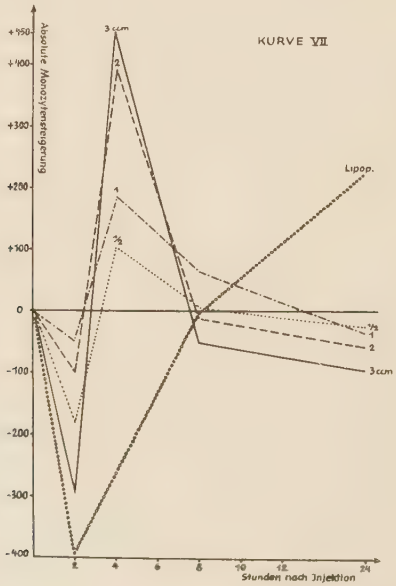
DAMM, SEMMLER, BECKER, KOEPPE und TRUNZLER erzielten neuerdings 30 – 40 % Reizformen verbunden mit starker Linksverschiebung und hochgradiger Lymphopenie. Eine myeloische Reaktion ist in den vorliegenden Untersuchungen zwar feststellbar, jedoch bei weitem nicht so ausgeprägt wie bei Verwendung andersartiger Präparate. Einige Kontrollversuche in vorliegender Arbeit mit dem Lipopolysaccharid aus Salmonella abortus equi ergaben denn auch eine wesentlich stärkere myeloische Reaktion. Die Werte sind in Tabelle V enthalten.

In Anbetracht der schwächeren myeloischen Verschiebung wurden die absoluten Anteile der verschiedenen Zellen in jedem Stadium des Versuchs bestimmt. Sie wurden ermittelt aus den prozentualen Anteilen der Zellen im Differentialblutbild in Bezug auf die absolute Leukozytenzahl. Dabei ergab sich, daß die Kurve der neutrophilen Granulozyten sich fast mit der der absoluten Leukozytenzahl deckt, die Neutrophilen demnach als die Hauptträger der Reaktion anzusprechen



sind. Interessanterweise verzeichnen die Lymphozyten aber keinen Abstieg, wie das nach Kurve V zu erwarten gewesen wäre, sondern sie machen das Ansteigen der Neutrophilen, wenn auch in sehr abgeschwächter Form, mit. Kurve VI zeigt diese Bewegung als Durchschnittswert der ganzen Untersuchung. Die Lymphozyten steigen langsam an (absolut), erreichen ihren Höchstwert 8 Stunden nach Injektion, um dann, genau wie die neutrophilen Granulozyten, wieder abzufallen, während sie bei der normalen, prozentualen Betrachtungsweise zum Endwert hin ansteigen. Die gleiche Beobachtung teilten auch THEDERING und BÖWING mit bei ihren Untersuchungen mit Leukerethin. Lediglich die starke Dosis 3 ccm verursacht den tatsächlichen Abfall der Lymphozyten, wie er auch in noch stärkerem Maße bei den Kontrollversuchen mit dem erwähnten Lipopolysaccharid zu verzeichnen war.

Durch einen besonders gesetzmäßigen Verlauf bei der absoluten Anteilberechnung zeichnen sich die Monozyten aus. Zur besseren Übersicht sind sie nach der oben abgehandelten subtraktiven Methode normiert worden und in Kurve VII dargestellt. Sie fallen zunächst ab, wobei der Abfall eine Funktion der Dosis zu sein




scheint, steigen dann auf einen Gipfelwert, ebenfalls abhängig von der Dosis, der mit dem Höchstwert der Gesamtleukozyten und der Neutrophilen zeitlich zusammenfällt. Danach fallen sie wieder, wie die neutrophilen Granulozyten, und erreichen den Endwert (24 Stunden nach Injektion) nach ihrer Dosis gestaffelt, die schwächste Dosis am wenigsten unter dem Ausgangswert, die stärkste

am meisten darunter. Mit Ausnahme des ausgeprägten initialen Abfalls ähnelt der Verlauf doch sehr dem der Gesamtleukozyten.

Bemerkenswert ist der Ablauf der monozytären Reaktion auf das Lipopolysaccharid. Auch hier besteht ein starker initialer Abfall, der aber von einem stetigen Anstieg gefolgt ist und seinen Höchstwert 24 Stunden nach Injektion erhält, wie aus Kurve VII hervorgeht. Es scheint sich hier um eine direkte Gegenbewegung zu der vorher beschriebenen Reaktion zu handeln. Es mag aber auch nur eine Zeitfunktion sein, dergestalt, daß die Monozyten unter der Wirkung des Lipopolysaccharids ihren Höchstwert erst 24 Stunden nach der Injektion erreichen, dann aber wieder abfallen, was nicht untersucht wurde, während sie unter RF schon nach 4 Stunden auf ihrem Spitzenwert angelangt sind. Es wurde schon oben darauf hingewiesen, daß die hier beschriebene Reaktion im Ganzen etwas rascher vor sich geht, wie die bisher untersuchten.

Die beobachtete Monozytenreaktion auf das Lipopolysaccharid kann noch als eine monozytäre Phase gedeutet werden. Sie bestätigt auch die Untersuchung PFANNENSTIELs, der mit einem anderen Reizkörper eine Monozytenanschwemmung in der „Heilphase" beobachtete. Die Reaktion auf das vorliegende Präparat aber hat wohl sicher keine monozytäre Phase, hier gehen die Monozyten stark mit den Neutrophilen konform.

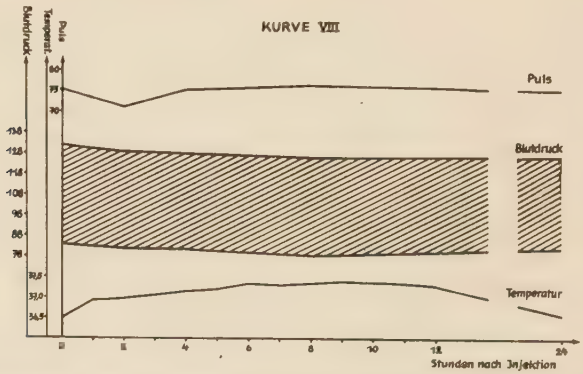
Bei diesem, den Granulozyten analogen Verhalten der Monozyten in der Reizphase scheint es sich also grundsätzlich um etwas anderes zu handeln als bei der Monozytose in der sogenannten „Heilphase" einer Infektionskrankheit. Es muß aber vorläufig dahingestellt bleiben, ob auf Grund der engen zeitlichen und qualitativen Übereinstimmung mit der Granulozytenkurve ein Analogieschluß auf die gleiche Ursache erlaubt ist, die diese Reaktion auslöst. Der Monozytengehalt des Blutes scheint sogar noch ein exakterer Maßstab für die Reizantwort zu sein als die Granulozytenzahl. Der gesetzte Reiz müßte sich demnach am „monocytopoetischen" d. h. am reticulohistiocytären System noch stärker auswirken als am weiter differenzierten granulopoetischen, wodurch es für die Mobilisierung einer Infektabwehr seine besondere Bedeutung gewinnen würde.

Die Eosinophilen zeigen uncharakteristisches Verhalten. Teils sinken sie ab, zuweilen steigen sie an. Von einer Eosinopenie in der aufsteigenden Phase der Reaktion kann hier keine Rede sein. SIEDEK und HÄUSLER beobachteten das starke Absinken der Eosinophilen, die erst in der letzten Phase wieder anstiegen, THEDERING und BÖWING machten die gleiche Feststellung, die Eosinophilen erreichten ihren Tiefpunkt auf dem Höhepunkt der Reaktion, um dann im Endwert 200 % über dem Ausgang zu liegen. ACLAND und GOULD fanden einen Eosinophilenabfall von 50 % vom Morgen bis zum Mittag, ohne jeden äußeren Einfluß. Die Beobachtung der obengenannten Autoren, die über mehrere Tage ablief, gewinnt daher ihre besondere Bedeutung, da sie den Beweis erbringt, daß die Eosinopenie durch das verwandte Pyrogen ausgelöst werden kann. Die Entstehung der Eosinopenie hat viele Vermutungen ausgelöst, so hält es SCHOGER

für möglich, daß sie durch Aktivierung des Nebennierenrindenhormonsystems zustande kommt, was als Wirkung der Pyrogene via ACTH durchaus in Frage kommt. Ob hieraus auf eine fehlende Wirkung auf das Hypophysenvorderlappen-Zwischenhirnsystem gefolgert werden darf, erscheint angesichts einer von DAMM beobachteten, gleichzeitig auftretenden Hyperglykämie zumindest zweifelhaft.

Besonders hinzuweisen ist noch auf das Verhalten der Eosinophilenzahlen gegenüber den Monozytenzahlen. Bei der absoluten Anteilberechnung ergibt sich eine Gegenbewegung, was in Kurve VI dargestellt ist. Da die Monozyten, wie schon erwähnt, mit den Neutrophilen konform gehen, so ist die Eosinophilenbewegung auch diesen entgegengesetzt. Es ist jene Veränderung nur als eine Tendenz zu nehmen, sie ist nicht signifikant.

Für die therapeutische Anwendung scheint die isolierte Wirkung des Präparates auf das Blutzellensystem insofern einen Vorteil darzustellen, als die den Pyrogenen anhaftenden Nebenerscheinungen nicht auftreten. Wie aus Kurve VIII zu ersehen ist, geht die Temperatur nicht über die normale Tagesschwankung hinaus, sie liegt noch innerhalb der von GÖBEL und FISCHER angegebenen Grenzen von etwa 1 ° C. Der Ausgangswert ist die gemessene Morgentemperatur, der Endwert ebenfalls. Daher liegen beide niedrig, während dazwischen die normale Tagesschwankung sich auswirkt.




Die Temperaturregulation scheint also nicht zwangsläufig mit der vegetativen Gesamtumschaltung gekoppelt zu sein. Schon SIEDEK und HÄUSLER konnten zeigen, daß die Temperatur nicht konform geht mit der Leukozytenverschiebung, sondern von ihr getrennt verläuft.

Die Pulsfrequenz reagiert in der initialen Phase mit leichtem Absinken. Wahrscheinlich ist das eine Wirkung des Parasympathicus, der in dieser Vorphase doch seine Wirkung entfaltet, wie es SIEDEK und HÄUSLER vertreten, während HOFF der gegenteiligen Ansicht ist. Die Pulsfrequenz steigt aber danach wieder an und bleibt bis zum Ende der Reaktion unverändert. Der Ablauf ist aus Kurve VIII

ersichtlich. Auch THEDERING und BÖWING beschrieben einen initialen Pulsabfall bei einem Teil der Personen, danach aber einen steilen Anstieg, der in der vorliegenden Untersuchung fehlt. ENGELHARDT-GÖLKEL, HOFFMANN, KRETSCHMAR, NESTLER und SCHAFFRY verzeichneten gleichfalls den Pulsanstieg.

Der Blutdruck reagierte während des ganzen Versuchs mit stetigem, aber sehr schwachem, Abfall. Zur Geltung kam das nur bei extremen Hypotonikern, die das Bett nicht mehr verlassen konnten, ohne Schwindelzustände zu bekommen. Während WENDT bei Versuchen mit Pyrogenen ebenfalls einen Blutdruckabfall fand, teilen ENGELHARDT-GÖLKEL, HOFFMANN, KRETSCHMAR, NESTLER und SCHAFFRY einen Blutdruckanstieg mit, ähnlich spricht sich HOFF aus.

THEDERING und BÖWING verzeichneten Anstieg, danach steilen Abfall, vor allem aber einen uneinheitlichen systolischen und diastolischen Blutdruck, was in dieser Untersuchung gleichfalls nicht zu beobachten war. BÖCK, FANTA und SIEDEK endlich sind der Meinung, daß das Verhalten des Blutdruckes von der jeweiligen Reaktionslage abhänge. Die Meinungen hierüber sind also sehr unterschiedlich. Der Blutdruck dürfte neben der individuellen Konstitution und Reaktionsbereitschaft allgemein auch stark von der Art des verwendeten Präparates beeinflußt sein, so daß die Beobachtungen nicht einheitlich ausfallen.

Zur Kontrolle wurden auch die Erythrozyten gezählt. Ihre Zahl veränderte sich im Verlauf des Versuchs nicht.

## Zusammenfassung

Die Versuche mit dem Präparat RF 2077/10 ergaben, daß:

1. eine Reaktion erfolgt, die deutlich ausgeprägt ist,
2. diese Reaktion in einer weitgehend dosisabhängigen Leukozytose besteht mit einem Gipfel 4 Stunden nach erfolgter Injektion,
3. dieser Leukozytose eine Leukopenie in etwa 40 % der Fälle vorangeht,
4. die Leukozytose nach 8 Stunden im wesentlichen wieder abgeklungen ist, und nach 24 Stunden die Leukozytenzahlen fast durchweg unter dem Ausgangswert liegen.

Weiter ergab sich:

5. im Differentialblutbild eine myeloische Verschiebung, jedoch nicht in dem Ausmaße, wie bei Verwendung anderer Reizkörper,
6. ein Ansteigen der Absolutwerte der Lymphozyten um etwa 520 gegenüber einem Abfall bei den Prozentwerten, und ein starker, gesetzmäßiger Anstieg der Monozyten bei Berechnung der Absolutzahlen um max. 280 im Mittel, dazu

7. eine leichte Gewöhnung an das Präparat bei wiederholten Gaben, was sich durch Abschwächung der Reaktion kundtut und mit steigenden Dosen leicht ausgeglichen werden kann,
8. ist die beste Anfangsdosis 1 ccm, bei schwächlichen Personen kann auch ½ ccm angewandt werden, allerdings mit schwächerer Wirkung.

Ferner zeigte sich, daß:

9. die Temperatur nicht über die normalen Tagesschwankungen hinausgeht,
10. der Blutdruck gering, aber immerhin etwas absinkt,
11. die Pulsfrequenz außer einem leichten initialen Absinken konstant bleibt und
12. keine nennenswerten Nebenerscheinungen, weder klinisch noch subjektiv, festzustellen sind.

## Klinische Einzelbeobachtungen

Durch die hier vorgetragenen Ergebnisse könnte der Eindruck entstanden sein, die Reaktion sei bei allen Versuchspersonen in der angegebenen Richtung verlaufen, dem ist aber nicht so. Zwar wurden, der statistischen Exaktheit halber, auch jene Ergebnisse in die Berechnung mit hineingenommen, die etwas anders verlaufen als das Gros, denn sie gehören der Versuchsgruppe genauso an, wie diejenigen, welche der Regel entsprechende Ergebnisse lieferten. Dennoch sollen sie nun, gerade wegen ihrer Andersartigkeit, nochmals kurz betrachtet werden. Es kamen Personen zur Beobachtung, die einen sehr schwachen Leukozytenanstieg verzeichneten oder sogar überhaupt keinen. Dieses schlechte Ansprechen mit Leukozytose auf den Reizkörper war dann fast immer begleitet von einer unregelmäßigen Reaktion des Differentialblutbildes. In einem Fall wurde ein stetiger Leukozytenabfall vom Zeitpunkt der Injektion an beobachtet. Dies kann eine Folge des relativ hohen Alters (58) sein (HOFF), wahrscheinlicher ist der Grund aber in einer toxischen Schädigung des Knochenmarks nach einer N-Oxydlost-Behandlung zu erblicken. Dieses Verhalten des granulozytären Systems wurde von MÖSCHLIN und HEILMEYER sowie ZACH und GEBERT sogar zu einer Funktionsprüfung des Knochenmarks ausgearbeitet. Darüberhinaus hat REMY Fälle mit myeloischer Leukämie beschrieben, bei denen alle Symptome der vegetativen Gesamtumschaltung ausgelöst wurden mit Ausnahme der Leukozytenreaktionen.

Es wurden ferner 4 Personen beobachtet, die bei wiederholter Injektion eine unregelmäßige Leukozytenreaktion zeigten. Mitunter stiegen die Leukozytenzahlen nach der schwachen Dosis stärker an als nach der stärkeren. Es waren dies in der Tabelle M. W. bei ½ ccm Steigerung um 3500 Zellen, bei 1 ccm um 2500 Zellen, M. U. bei 1 ccm um 4400, bei 3 ccm nur um 4300 Zellen, H. H. bei 1 ccm Steigerung der Leukozyten um 6200, bei 2 ccm aber 5500 Zellen, und E. S. bei ½ ccm RF i. v. Steigerung um 4500, bei 1 ccm um 800 und bei 2 ccm nur

| Name | Diagnose | Dosis ccm | Leuko. reakt. | Klin. Besserung + Klin. Verschlechterung – ohne Wirkung O subjektive Beschwerd. ( ) |
|---|---|---|---|---|
| G. G. | Ulcus cruris auf Verbrennungsnarben | 1/2, 1, 2, 3, P. | + | + |
| L. S. | Ulcis crur. b. varikösem S. K. und Hypertonie | 1 | +– | O |
| F. K. | Postthrombot. Unterschenkelekz. m. follik. Streuung | 4 x 2 | ++ | – + |
| M. E. | Postthr. Stauungserythem | 1 | + | O |
| M. B. | Ekzematisiertes Stauungserythem | 1 | – | O |
| H. B. | Bakt. Unterschenkelekzem m. bakt. Streuung | 1, 2, 3, P. | ++ | ++ P – |
| A. S. | Bakt. Ekzem mit anged. Follikulitiden | 1, 2 | + | + |
| K. K. | Ekzem. seborrhoisches Ekzem - Erythrodermie | 1/2, 1 | + | + |
| E. H. | Seborrhoisches Ekzem und Herpes zoster | 1, 2 | – – | O |
| H. H. | Ekzema vulgare | 1, 2 | ++ | O |
| M. U. | Endogenes Ekzem | 1, 3, P. | ++ | + |
| K. I. | Rosacea seborrhoica | 1, 2 | +– | ++ |
| J. W. | Erythema exsud. multiforme | 1/2, 1, P. | +– | – – (leichter Kopfschmerz) |
| E. O. | Lupus erythematodes | 1, 2 | + | O |
| K. D. | Lichen ruber atrophicans | 1, 2 | + | O |
| M. W. | Lichen ruber | 1/2, 1 | + | + (leichter Kopfschmerz) |
| M. W. | Acrodermatitis und Erythrodermatitis | 1, 2 | + | O |
| M. S. | Psor. vulg. und Acrodermatitis chron. atrophicans | 1, 2 | + | O (leichter Kopfdruck) |
| E. S. | Psoriasis vulgaris und Vasculitis nodularis | 1/2, 1, 2, 3, P. | ++– unt. sch. | + (leichter Kopfschmerz) |
| R. S. | Psoriasis vulgaris um seborrhoische Warzen | 1, 2 | +– | O |

P = Lipopolysaccharid aus Salmonella abortus equi

1000 Zellen. Die Gründe für dieses Verhalten sind nicht sicher eruierbar, es mag der Faktor der Gewöhnung mitspielen, aber auch der ganze Komplex der augenblicklichen vegetativen Ausgangslage darf nicht übersehen werden. Ebenso zeigte auch der zeitliche Ablauf der Reaktion Unterschiede insofern, als bei 5 Personen der Gipfelwert schon nach 2 Stunden erreicht wurde, bei weiteren 5 Personen aber erst nach 8 Stunden im Gegensatz zum normalen 4-Stunden-Gipfelwert.

Hinsichtlich der therapeutischen Wirkung ist das Untersuchungsgut noch zu klein, um allgemeinverbindliche Aussagen zu gestatten. Daher sind die bei der Untersuchung erhobenen klinischen Beobachtungen nur summarisch in der hier angefügten Tabelle zusammengefaßt. In etwa 40 % der Untersuchten wirkte sich die Injektion von RF günstig auf den Heilungsverlauf aus. Es muß dabei aber berücksichtigt werden, daß die Injektionen im Verlaufe der Erkrankung aus technischen Gründen oft nicht zu den nach den bisherigen Erfahrungen mit unspezifischen Reizkörpern günstigsten Zeitpunkt gegeben wurden, sondern daß sich die Kranken manchmal noch in einer akuteren Krankheitsphase befanden, in der die Reizkörpertherapie nur mit einem gewissen Vorbehalt angezeigt ist. Desgleichen wurden, wie schon erwähnt, auch Kranke in höheren Lebensjahren behandelt, und außerdem solche Kranke in die Untersuchung einbezogen, bei denen eine Reizkörpertherapie von vornherein nicht ohne weiteres angezeigt war.

Die Nebenwirkungen waren auffallend gering. Nur in 15 % aller Injektionen traten subjektive Beschwerden in Form von leichtem Kopfschmerz auf, was jedoch nur auf Befragen angegeben wurde. Dagegen wurden bei Verwendung des Lipopolysaccharids aus Salmonella abortus equi bei etwa gleicher Wirkung auf die Leukozytenverschiebung und die Temperatursteigerung (maximale Steigerung 38,0 ° C.) nicht selten spontan Kopfschmerzen, Übelkeit usw. festgestellt, einmal kam es sogar zu Erbrechen. Eine Kranke im Alter von 50 Jahren, H. H., mit vulgärem Ekzem, bei der seit einigen Monaten die Regelblutungen unregelmäßig sind und teilweise ausfielen, reagierte auf die RF-Injektion mit einer leichten Genitalblutung, die 1 Stunde lang andauerte. Nach diesen Feststellungen scheint es sich bei RF um einen Reizkörper zu handeln, der keine nennenswerten Beschwerden verursacht, wie schon DAMM, SEMMLER, BECKER, KÖPPE und TRUNZLER fanden.

Abschließend sollen 3 Krankheitsverläufe eingehender beschrieben werden, die in positiver und auch negativer Hinsicht bemerkenswert erscheinen:

*Fall 1.* Krankenblatt Nr. 58558

H. B., Hausfrau 49 Jahre Diagnose: Bakterielle Dermatitis auf dem Boden eines postthrombotischen, ekzematisierten Stauungserythems mit symmetrischer mikrobakterieller Streuung auf Arme und Rücken.

*Aufnahmebefund:* Der rechte Unterschenkel ist Sitz eines von der Mitte des Fußrückens bis zur halben Wade reichenden großbogig und scharf begrenzten gamaschenartigen, gesättigt braunroten Erythems, in dessen Bereich die Oberhaut glatt atrophisch erscheint und gegen die Unterlage nicht verschieblich ist. Im

Bereich des dermatosklerotischen Erythems, und auch noch darüber hinausreichend, sind in lichter Aussaat zahlreiche pustulös umgewandelte Knötchen ausgestreut, die z. T. erodiert sind und dann punktförmig nässen. Außerdem finden sich aber auch zahlreiche craqueleeartige Einrisse und dick- und großlamellöse, randwärts coloretteartig sich ablösende Schuppenkrusten, bei deren Ablösen ebenfalls punktförmiges Nässen auftritt. Ebensolche Krankheitsherde finden sich an der Außen- und Streckseite des linken Unterschenkels. An der Außenseite der Ober- und Unterarme, am vorderen Brustausschnitt und am Rücken finden sich teils unscharf begrenzte, vergilbt aussehende und kleieförmig schuppende, wenig gesättigte gelbrote Erytheme und gruppiert stehende, follikulär gebundene stecknadelspitzgroße, mäßig gesättigte hellrote teilweise exkoriierte Knötchen und strichförmige Kratzeffekte.

*Sonstiger Befund:* Innere Organe unauffällig, RR 140/100 mmHg, BSG 14/38 mm n. W., im Blutbild 92 % Hb, 5,2 Mill. Ery., 8700 Leuko., davon in % 62 Seg., 30 Lymph., 7 Mono., 1 Eo.

Urin: E ∅, Z ∅, Urobilinog. nicht vermehrt, Temperatur 37,2 ° C.

Nach der Behandlung mit feuchten Umschlägen und Zinköl an den Beinen, Zinkschüttelmixtur bzw. Carbolzinkschüttelmixtur 2 % am Stamm und den Armen, kam es bei Übergang auf Zinkpaste wiederholt zu Akuitätssteigerungen, die erneute feuchte Behandlung notwendig machten. Am 1. 4. stellte sich ein neuer Krankheitsschub ein mit Zunahme der roten Farbsättigung an den Unterschenkeln und stärkerem Nässen, so daß bis zum 5. 4. wiederum mit feuchten Umschlägen behandelt wurde. Am 6. 4. 1 ccm RF i. v., lokal Salizylöl 2 %. Der Leukozytenanstieg betrug 5000 Leukozyten von 6 100 bis 11 100. Temperatur morgens 36,2, abends 37,4 ° C. Während dieser Tage wurde Salizylöl gut vertragen, am folgenden Morgen war das Nässen verschwunden, und die Farbsättigung des Stauungserythems sowie der Streuherde hatte abgenommen. Auch der Juckreiz war am Injektionstage geringer. Am 11. 4. erneute Injektion von RF. Am folgenden Tage konnte von Salizylöl auf Zinkpaste übergegangen werden. Nach 30tägiger Vorbehandlung erfolgte im Laufe der nächsten 4 Wochen unter insgesamt 4 RF-Injektionen und einer mit Lipopolysaccharid aus Salmonella abortus equi völlige Abheilung der Streuherde sowie der impetiginisierten Krankheitsherde am Unterschenkel unter Zurückbleiben einer nicht schuppenden, gesättigt braunroten Dermatosklerose.

*Fall 2:* Krankenblatt Nr. 58488

Diagnose: Erythema exsudativum multiforme z. T. Typus inversus.

J. W., Krankenpflegerin, 20 Jahre.

Ohne vorausgegangene Allgemeinkrankheit waren im Frühjahr und Herbst des letzten Jahres aus vollem Wohlbefinden heraus ähnliche Krankheitserscheinungen in mehreren Schüben aufgetreten. Am 8. 3. ebenfalls aus voller Gesundheit ohne vorausgegangene Einnahme von Tabletten, neue Krankheitsveränderungen an den Extremitäten und an den Lippen. Klinikaufnahme am 14. 3. 60.

*Hautbefund:* Unterarme, Hände, Unterschenkel und Füße sind in unregelmäßiger, teils lichter, teils dichter Aussaat vorwiegend auf der Streck- aber auch auf der Beugeseite und auf Handtellern und Fußsohlen Sitz von einzelstehenden, von Linsen- bis auf Pfennigstückgröße anwachsenden, teils runden, teils ovalen, von einem roten Hof umgebenen, sonst aber scharf begrenzten, etwa millimeterhoch

die Umgebung überragenden, gesättigt hell- bis bläulichroten infiltrierten papulösen Gebilden aller Entwicklungsstadien, die bei Größerwerden unter Ausbildung einer hämorrhagischen Blase im Zentrum einsinken und von der Mitte aus neue Effloreszenzen entwickeln, so daß typisch kokardenförmige Veränderungen zustande kommen. Die Lippen sind auf der Außen- und Innenseite von teils membranartigen Fetzen, teils von dicken, hämorrhagischen Krusten bedeckt, während an der Innenseite der Wangen, am Zahnfleisch und auch an den seitlichen Zungenanteilen nur die weißlichen Reste der mazerierten Blasendecke zu erkennen sind. Die übrigen Schleim- und Halbschleimhäute sind frei von Krankheitsveränderungen, ebenso sämtliche Anteile der Augen. Infolge der Schmerzhaftigkeit kann der Mund kaum geöffnet werden, die Zähne zeigen einen dicken bräunlich-schmierigen Belag. Erheblich faulig stinkender Foetor ex ore.

*Sonstiger Befund:* Starkes allgemeines Krankheitsgefühl, Lungengrenzen gut verschieblich, bei der Thoraxdurchleuchtung linksseitiger Winkelerguß und betonte Hili, kein Anhalt für Lungeninfiltration. Herzaktion regelmäßig, Töne rein. RR 130/75 mm Hg. Leber und Milz nicht tastbar vergrößert. Lymphknoten nicht geschwollen. Temperatur 38,0 ° C, BSG 100/112, n. W. Im Blutbild HB 93 %, Ery 4,85 Mill., Leuko. 11 200, davon Seg. 37 %, Lympho. 33 %, Mono. 25 %, Eo. 3 %, Stabk. 2 %. Kälteaggl. 1. Stufe +, Urin unauffällig, auch Porphyrin ∅.

Lokalbehandlung mit Wasserstoffsuperoxydumschlägen, Arimatstreifen und Aureomycinsalbe. Innerlich 50 mg Prednisolon p. o. und 2 x 25 mg i. m. sowie 275 mg Reverin (entsprechend 250 mg Tetracyclin-HCl).

Im Laufe von 18 Tagen, unter inzwischen erfolgter Reduzierung der Prednisolondosis auf täglich 5 mg p. o., Abheilen der Krankheitserscheinungen an den Lippen und der Haut unter Hinterlassung mäßig gesättigt braunroter Erytheme. Jetzt betrugen die BSG 6/14 n. W. und die Leuko. 16 500. Am 1. 4. Injektion von ½ ccm RF i. V. Die Leukozyten stiegen von 15 700 auf 17 000, die Temperatur war morgens 36,6, abends 36,5 ° C.

Die Injektion blieb ohne Allgemeinerscheinungen. Am 2. und 3. 4. Reduktion der Prednisolondosis auf täglich 2,5 mg, daraufhin Absetzen. Am 4. 4. Injektion von 1 ccm RF i. v. Die Leukozyten stiegen von 11 500 auf 16 000, die Morgentemperatur betrug wie die des Abends 36,4 ° C. Die Kranke fühlte sich abgeschlagen wie vor einer Grippe. Am 5. 4. Auftreten von 2 neuen linsengroßen Krankheitsherden an den Unterarmen, Mund- und Lippenschleimhaut unauffällig. Injektion von 2 500 γ Vit. B 12 jeden 2. Tag, daraufhin am 7. 4. nochmals 2 neue Krankheitsherde an den Unterarmen, während sich die am 4. 4. aufgetretenen schon wieder zurückbildeten. Am 12. 4. Injektion von 0,2 ccm Lipopolysaccharid aus Salmonella abortus equi ohne nachfolgenden Krankheitsschub. Leukozytenreaktion von 9 000 bis 10 200. Morgentemperatur 36,8, Abendtemperatur 37,4 ° C. Im Hinblick darauf, daß die RF-Injektion am 4. 4. mit der Einstellung der Prednisolonbehandlung zeitlich zusammenfällt, und demgegenüber die vorhergegangene RF-Injektion und die nachfolgende Lipopolysaccharid-Injektion von seiten der Haut komplikationslos vertragen wurden, fällt es schwer, den im Anschluß an die zweite RF-Gabe aufgetretenen Krankheitsschub, der sich ohne äußere Einwirkungen am 7. 4. wiederholte, ausschließlich mit der RF-Injektion in ursächliche Verbindung zu bringen. Hat in dem beobachteten Falle die Umstimmungstherapie auch verhältnismäßig spät eingesetzt, so daß eine Beurteilung der Rückbildungsgeschwindigkeit vorhandener Hauteffloreszenzen nicht mehr möglich war, so erscheint es doch bemerkenswert, daß nach erfolgter Umstimmung die sonst üblichen Rezidive nicht mehr auftraten, obwohl die Corticosteroidtherapie in den letzten 10 Tagen der Klinikbeobachtung abgeschlossen war.

*Fall 3*: Krankenblatt Nr. 58686

M. W., Hausfrau, 49 Jahre

Diagnose: Miliarer, an den Fußrücken verruköser Lichen ruber generalisatus.

Aus der Anamnese sind eine Hepatitis und ein Bronchialasthmaleiden in den letzten 10 Jahren bemerkenswert. Beginn des jetzigen Leidens 7 Wochen vor der Klinikaufnahme mit kleinen, stark juckenden Knötchen an Handgelenksbeugen und Fußrücken, die sich rasch auf die übrige Körperdecke ausbreiteten.

*Hautbefund*: Sitz der Veränderungen ist unter Aussparung des behaarten Kopfes, des Gesichts, der oberen Brustanteile und der Schultern sowie der Streckseiten der Unter- und Oberschenkel und distalen Oberschenkelanteile sowie der Gegend über den Sitzbeinhöckern die gesamte sonstige Körperdecke in weitgehend symmetrischer Anordnung unter besonderer Bevorzugung der Handgelenk- und Ellenbeugen, des Gesäßes sowie der Fußrücken.

Gegeben sind: In dichter Aussaat heftig juckende hirsekorngroße, zunächst scharf und polygonal begrenzte, etwa 1/2 mm über die Umgebung pyramidenförmig erhabene und oberflächlich abgeplattete, im Zentrum teilweise punktförmig eingezogene, gesättigt bläulich-rote Papeln, die bei seitlichem Lichteinfall milchglasartig glänzen und besonders am Stamm, aber auch an Hand- und Fußrücken und den proximalen Oberschenkelabschnitten zu größeren, flächenhaften, bläulich-perlmutterartig schimmernden Krankheitsherden mit Vergröberung der Hautfelderung, zusammentreten, die von diskreten, an den Fußrücken aber mächtig ausgebildeten, warzenartigen Hyperkeratosen bedeckt sind.

Mund und Genitalschleimhaut sind frei von Krankheitsveränderungen.

*Sonstige Befunde*: Bei der internistischen Untersuchung ergaben sich keine pathologischen Befunde. Auch röntgenologisch kein bemerkenswerter Befund.

RR 140/90 mm Hg, Hb 94 %, Ery. 5,22 Mill. Leuko. 6 800, davon Seg. 63, Lymph. 28, Mono. 4, Eo. 4, Baso 1 %. Senkung 6/16 mm n. W. Thymol Ø, Weltmann 1 – 6, Takata 1 – 2. Urin unauffällig: E Ø, Z Ø Sediment normal.

Desmoidprobe: Keine Blaufärbung des Urins.

Fraktionierte Magenausheberung: Bei subaciden Nüchtern- und Leerwerten tritt nach Probetrunk eine erhebliche Reizsekretion mit Anstieg des Säuretiters bis max. 74/88 ein.

Die Behandlung erfolgte mit täglich 0,2 g Neoteben p. o. und 100 mg Hexobion rektal, tägl. 3 x 1 Dragee Bellergal sowie lokal mit Salizylcarbolhebrasalbe 5 %, Liquor carbonis detergens-Schüttelmixtur 10 %, Teerzinkpaste 10 %, Steinkohlenteer und 3 x 100 r Röntgenstrahlen unter Oberflächenbedingungen, sowie Röntgentiefenbestrahlung des Grenzstranges. Im Verlaufe von 3 Wochen bildeten sich die Krankheitsveränderungen nur mäßig zurück. Eine Injektion von 1/2 ccm RF i. v. führte zu einem Leukozytenanstieg von 8 900 auf 12 600 und einem deutlichen Nachlassen des Juckreizes. 5 Tage später trat eine fieberhafte Angina lacunaris auf mit Fieber bis 39 ° C., unter der sich die Krankheitsveränderungen plötzlich zurückbildeten unter Hinterlassung einer flächenhaften, wenig gesättigt hellbraunen Pigmentierung mit stellenweise auftretender dünnlamellöser Schuppung. Daraufhin wurde die Umstimmungstherapie fortgesetzt, so daß die Kranke nach weiteren 10 Tagen nach Hause entlassen werden konnte.

Eine Beobachtung des therapeutischen Erfolges der Reizkörperinjektionen ist sicher sehr schwer, vor allem dann, wenn eine spezifische Chemotherapie während der Umstimmung weiterläuft, so daß ein Erfolg auf beider Konto gehen kann. Dennoch waren häufig gleichsam ein Umschlag oder eine plötzliche Besserung des mitunter wochenlang bestehenden Krankheitsbildes zu bemerken, die objektiv zwar nicht meßbar, nach der klinischen Verlaufs-Beobachtung aber offensichtlich waren. Eine derartige Urteilsfindung ist, wenn sie ernsthaft betrieben wird, wesentlich schwieriger als die Verfolgung eines bestimmten Laboratoriumswertes, muß aber bei Beachtung der erforderlichen Kritik für die tägliche Arbeit am Krankenbett dennoch als mindestens gleichberechtigte Methode anerkannt werden, wenn andere nicht zum Ziele führen.

An dieser Stelle sei für die Überlassung des Themas Herrn Prof. Dr. Dr. hc. Dr. hc. H. A. GOTTRON gedankt,

ebenso Herrn Prof. Dr. NIKOLOWSKI für die freundliche Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit

und besonders Herrn Dr. med H. FISCHER, der sich ihrem Gedeih in dankenswerter Weise annahm.

# Literatur


1. Acland und Gould — Journal of Physiol. *133* (1956), 456
2. Bammer, H. u. Martini, V. — Pflügers Archiv *1953*, 308
3. Beer, A. G. — Über die nervös-humorale Regulation des Blutes 1942, Frankf./M.
4. Berg, G., Brichzy, W., Braunhofer, J. u. K. Th. Schricker — Dtsch. med. Wschr. *1955*, 1128
5. Böck, J., Fanta, H. u. Siedek, H. — Wiener Zeitschr. f. innere Med. *1949*, 186
6. Butter, U. u. G. Thomas — Münch. med. Wschr. *1956*, 1240
7. Büngeler, W. — Beitr. path. Anat *76*, (1926), 104
8. Czuber u. Burkhardt — Die statistischen Forschungsmethoden, L. W. Seidel, Wien, 1938
9. Engelhardt-Gölkel, A. Hoffmann, C., Kretschmar E., Nestler, R. u. Schaffry, J. — Ärztl. Forsch. *1955*, 432
10. Fritze, E. — Dtsch. med. Wschr. *1956*, 601
11. Fritze, E. u. F. Wendt — Klin. Wschr. *1955*, 575
12. Goldscheider, A. u. P. Jakob — Zeitschr. f. klin. Medizin *1894*, 25
13. Göbel, P. u. H. Fischer — Arch. f. klin. Med. *198*, (1951), 600
14. Günther, C. — Dtsch. med. Wschr. *1951*, 1271
15. Hoff, F. — Fieber, unspezifische Abwehrvorgänge, unspezifische Therapie. Georg Thieme, Stuttgart, 1957
16. Hungerland, H. u. M. Walter — Klin. Wschr. *1957*, 105
17. Johne, H. O. u. A. Sperr — Die Medizinische *1956*, 1145
18. Jorns, G. — Hippokrates *1957*, 115
19. Kark, B. u. K. Küchmeister — Ärztl. Forsch. *1957*, 325
20. Keiderling, W. u. H. A. E. Schmidt — Klin. Wschr. *1960*, 168
21. Kleinsorge, H. u. G. Bolland — Med. Klin. *1956*, 1736
22. König, A. u. H. Drischel — Zschr. f. d. gesamte exper. Medizin *128*, (1956), 1
23. Löwit, M. — Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe. Jena, 1892.
24. Luithelm, F. — Wien. klin. Wschr. *1916*, 253
25. Lüderitz, O. — Fiebererzeugende Stoffe mit besonderer Berücksichtigung bakterieller Pyrogene in Wanders Schriftenreihe „Reizbeantwortung des Körpers" 1957
26. Martini, P. — Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung. Springer 1953.
27. Müller, R. u. A. Weiß — Wien. klin. Wschr. *1916*, 249

28. Pfannenstiel, W. — Ärztl. Forsch. *1959*, 607

29. Pillemer, L., Blum, L., Lepow I. H., Roß, O. A., Todd E. W. u. A. C. Wardlaw — Science 120, (1954), 279

30. Probst, V., Schumacher, G. u. H. Graf — Die Medizinische *1958*, 1482

31. Pütter, A. — Die Auswertung zahlenmäßiger Beobachtungen in der Biologie. Berlin u. Leipzig W. de Gruyter 1929

32. Remy, D. — Ärztl. Forsch. *1957*, 330

33. Saxl, P. — Wien. med. Wschr. *1916*, 115

34. Schmidt, R. — Med. Klin. *1916*, 171

35. Schoger, G. A. — Die Medizinische *1960*, 267

36. Siedek, H. u. H. Ph. Häusler — Dtsch. med. Wschr. *1955*, 1128

37. Strom van Leeuwen — Zschr. f. Immun. forsch. 44 (1925), 1

38. Thedering, F. u. G. Böwing — Zschr. f. d. gesamte innere Medizin *1953*, 1028

39. Walbum, L. E. — Dtsch. med. Wschr. *1925*, 1188

40. Wallbach, G. — Ergebn. d. inn. Med. und Kinderheilk. *44*, (1932), 434

41. Weichhardt, W. — Die Grundlagen der unspezifischen Therapie Springer 1936

42. Wendt, F. — Dtsch. med. Wschr. *1959*, 2084

43. Woratz, G. u. H. Haase — Münch. med. Wschr. *1957*, 184

44. Worms, E. — Münch. med. Wschr. *1957*, 1224

45. Wyrsch, R. u. O. Bruns — Münch. med. Wschr. *1934*, 1999

46. Zach, J. u. E. Gebert — Med. Klin. *1956*, 749

47. Zuntz, H. u. R. Vogel: — Zeitschr. f. d. ges. experim. Medizin *1922*, 29

48. Damm — Göppingen (mündliche Mitteilung)

49. Koeppe, H.-W., G. Trunzler, G. Damm u. F. Semmler — Med. Klin. *1960*, 1543

50. Damm, G., F. Semmler, U. Becker, H.-W. Koeppe u. G. Trunzler — Med. Klin. *1960*, 1544

51. Wegmann, T. — „Aus unserer Arbeit". Mitteilungen aus Forschung und Praxis, Dr. Willmar Schwabe Band 3 Heft 5, September 1960

52. Schmidt, S. — „Aus unserer Arbeit"

53. Simons — „Aus unserer Arbeit"

## LEBENSLAUF

Als Sohn des damaligen Reichsbahninspektors Paul Emrich und seiner Ehefrau Gertrud, geborene Göpelt, wurde ich, Helmut Emrich, am 1. 3. 1935 in Mainz geboren. Nach unserer Übersiedelung nach Berlin besuchte ich 1941 die Volksschule Zepernick bei Berlin. 1945 trat ich in die höhere Schule zu Bernau bei Berlin über. Nach der Entlassung meines Vaters aus der Gefangenschaft war er wieder als Reichsbahnamtmann in Mainz tätig, wohin ich 1949 übersiedelte. Nach dem Besuch mehrerer Oberschulen und Gymnasien in Speyer am Rhein, Schriesheim an der Bergstraße, Frankfurt am Main und Neuenbürg im Schwarzwald, legte ich 1955 in Neuenbürg das Abitur ab.

Im gleichen Jahr begann ich das Studium der Psychologie an der Universität Tübingen, dem 1956 das der Medizin folgte. Im Sommersemester 1957 bestand ich die Diplom-Vorprüfung für Psychologen und im Sommersemester 1958 die ärztliche Vorprüfung, beide in Tübingen. Im Wintersemester 1958/59 schloß ich das Psychologiestudium in Tübingen mit dem Diplom ab. Im Wintersemester 1959/60 besuchte ich die Universität Wien, um im Sommersemester 1960 wieder nach Tübingen zurückzukehren. Somit stehe ich jetzt im 12. Studien- und im 10. Fachsemester.